



Dizertační práce

Doktorský studijní program v biomedicíně

Studijní obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Vztah reperfuze plicních tepen po akutní plicní embolii k rozvoji chronické tromboembolické plicní hypertenze

MUDr. Jan Mrózek

Oddělení kardiovaskulární, Fakultní nemocnice Ostrava, 17. listopadu 1790, Ostrava

Školitel: Doc. MUDr. Pavel Jansa, Ph.D.

II. interní klinika VFN a 1.LF UK v Praze, U nemocnice 2, Praha 2

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, dne 11.5. 2019

Identifikační záznam

Mrózek, Jan. Vztah reperfuze plicních tepen po akutní plicní embolii k rozvoji chronické tromboembolické plicní hypertenze [*Relation between the reperfusion of pulmonary arteries after an acute pulmonary embolism to the development of chronic thromboembolic pulmonary hypertension*]. Praha, 2019. 87 s. Doktorská dizertační práce. Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta. Školitel: Jansa, Pavel

Obsah

1. Poděkování	Strana 5
2. Seznam použitých zkratk	Strana 6
3. Souhrn	Strana 10
4. Summary	Strana 12
5. Přehled problematiky	Strana 14
5.1. Fyziologie kardiovaskulárního systému	Strana 14
5.2. Akutní plicní embolie	Strana 16
5.2.1. Patofyziologie akutní plicní embolie	Strana 16
5.2.2. Epidemiologie tromboembolické nemoci a prognóza akutní plicní embolie PE	Strana 17
5.2.3. Rizikové faktory plicní embolie	Strana 18
5.3. Definice a klasifikace plicní hypertenze	Strana 19
5.4. Chronická tromboembolická nemoc a chronická tromboembolická plicní hypertenze	Strana 23
5.4.1 Patofyziologie CTEPH	Strana 23
5.4.2. Epidemiologie a rizikové faktory CTEPH	Strana 24
5.4.3. Porucha rezoluce tromboembolů u pacientů po akutní plicní embolii	Strana 26
6. Hypotézy a cíle práce	Strana 30
7. Výskyt a příčiny poruchy reperfuze po akutní plicní embolii	Strana 31
7.1. Soubor nemocných a metodika	Strana 31
7.1.1. Studijní procedury	Strana 32
7.1.2. Statistická analýza	Strana 36
7.2. Výsledky	Strana 36
7.2.1. Rizikové faktory	Strana 36
7.2.2. Vstupní laboratorní vyšetření	Strana 38
7.2.3. Trombofilie a genetika	Strana 39
7.2.4. Vstupní EKG	Strana 40
7.2.5. Vstupní echokardiografie	Strana 40
7.2.6. Vstupní plicní scintigrafie	Strana 41
7.2.7. Vstupní léčba	Strana 42
7.2.8. Mortalita a další nežádoucí klinické příhody	Strana 42
7.2.9. Funkční stav	Strana 44
7.2.10. Chronická léčba	Strana 44

7.2.11. Echokardiografické sledování	Strana 45
7.2.12. Scintigrafické sledování	Strana 49
7.2.13. Chronická tromboembolická plicní hypertenze	Strana 52
7.2.14. Srovnání pacientů s reperfuzí a bez reperfuze po plicní embolii	Strana 55
7.2.14.1. Vstupní vyšetření	Strana 55
7.2.14.2. Vyšetření v 6. měsíci	Strana 57
7.2.14.3. Vyšetření ve 12. měsíci	Strana 60
7.2.14.4. Vyšetření ve 24. měsíci	Strana 63
7.2.15. Predikční skóre poruchy reperfuze po plicní embolii	Strana 68
7.2.16. Souhrn výsledků	Strana 73
7.3 Diskuze	Strana 74
8. Závěrečné shrnutí	Strana 79
9. Seznam literatury	Strana 80
10. Seznam publikací in extenso	Strana 89
10.1. Publikace, které jsou podkladem dizertace	Strana 89
10.2. Publikace, které nejsou podkladem dizertace	Strana 90

1. Poděkování

Především děkuji svému školiteli doc. Pavlu Jansovi, PhD. (II. interní klinika Všeobecné fakultní nemocnice v Praze) za vedení a pomoc s touto dizertační prací. Rovněž děkuji prof. Michaelu Aschermannovi za pomoc s touto prací.

Rovněž děkuji MUDr. Janě Petrové (Kardiologické oddělení Městské nemocnice Ostrava), MUDr. Janě Václavkové, MUDr. Vladimíru Janovskému, MUDr. Pavlu Bindasovi (Interní oddělení Slezské nemocnice Opava) a MUDr. Lubomíru Krausovi (Interní oddělení Nemocnice Nový Jičín) za spolupráci při zařazování pacientů do studie a při klinickém sledování pacientů a za pomoc při sběru dat.

Za statistické zpracování souboru vděčím RNDr. Michalu Svobodovi a RNDr. Jiřímu Jarkovskému, Ph.D. z Institutu biostatistiky a analýz Lékařské fakulty Masarykovy univerzity Brno. Za zpracování predikčního modelu modelu pro stanovení rizika poruchy reperfuze děkuji Mgr. Tereze Nečasové rovněž z Institutu biostatistiky a analýz Lékařské fakulty Masarykovy univerzity Brno. Také děkuji RNDr. Jaroslavu Janoškoví k četným podnětům a návrhům při úpravách této práce.

V neposlední řadě chci poděkovat všem svým blízkým – manželce, dětem i rodičům za trpělivost a podporu při psaní této práce.

2. Seznam použitých zkratk

AG	Angiografie
APA IgG	Antifosfolipidové protilátky v třídě imunoglobulinu G
APA IgM	Antifosfolipidové protilátky v třídě imunoglobulinu M
ARB	Blokátory angiotenzinového receptoru
ATP	Adenozin trifosfát
AT III	Antitrombin III
AUC	Plocha pod křivkou
A4C	Apikální čtyřdutinová projekce
BBB	Blokáda Tawarova raménka
BMI	Index tělesné hmotnosti
BMPR2	Receptor pro kostní morfogenetický protein 2
BNP	Mozkový natriuretický peptid
CI	Interval spolehlivosti
CMP	Cévní mozková příhoda
CRP	C reaktivní protein
CT	Výpočetní tomografie
CT AG	Angiografie prováděná výpočetní tomografií
CTED	Chronická tromboembolická plicní nemoc
CTEPH	Chronická trombembolická plicní hypertenze
DM	Diabetes mellitus
DPG	Diastolický tlakový gradient
DVT	Hluboká žilní trombóza
EKG	Elektrokardiografie
EIF2AK4	Eukaryotický faktor 2 iniciující translaci alfa kinázy 4

F II	Koagulační faktor II
F V	Koagulační faktor V
F V Leiden	Leidenská mutace koagulačního faktoru V (rezistence na aktivovaný protein C)
F VII	Koagulační faktor VII
F VIII	Koagulační faktor VIII
GCP	Správná klinická praxe
GIT	Gastrointestinální trakt
HAK	Hormonální antikoncepce
Hb	Hemoglobin
HDL	Lipoprotein o vysoké hustotě
HIV	Virus lidské imunodeficiency
HR	Poměr rizika
INR	Mezinárodní normalizovaný poměr
IS	Interval spolehlivosti
LDL	Lipoprotein o nízké hustotě
LMWH	Nízkomolekulární heparin
KO	Krevní obraz
MRI	Zobrazení magnetickou rezonancí
MTHFR	Metylentetrahydrofolát reduktáza
n.h.	Náležité hodnoty
NO	Oxid dusnatý
NOAK	Nová orální antikoagulancia
NT pro BNP	N terminální konec prohormonu mozkového natriuretického peptidu
NYHA	Klasifikace srdečních symptomů dle New York Heart Association
OR	Poměr šancí
PAH	Plicní arteriální hypertenze

PAWP	Tlak v zaklínění plicních arterií
PAI	Inhibitor aktivátoru plazminogenu
PAMP/PAP _m	Střední tlak v plicnici
PASP/PAP _s	Systolický tlak v plicnici
PE	Plicní embolie
PGI	Prostglandin I = prostacyklin
PGTriReg	Vrcholový gradient trikuspidální regurgitace
PK	Pravá komora
PVR	Plicní vaskulární rezistence
QIII SI	kmit Q ve III svodu, kmit S v I svodu na elektrokardiogramu
RAA	Plocha pravé síně
RAD	Rozměr pravé síně
RBBB	Blokáda pravého raménka Tawarova
ROC	Křivka charakteristiky operujícího přijímače
RV	Pravá komora
RVIDd	Rozměr pravé komory v diastole (měřený v apikální 4 dutinové projekci)
TAFI	Inhibitor fibrinolýzy aktivované trombinem
TEN	Tromboembolická nemoc
TFPI	Inhibitor (cesty) tkáňového faktoru
TK	Krevní tlak
TL	Trombolýza
TNF α	α Faktor nekrotizující tumor
TriReg	Trikuspidální regurgitace
Tro	Trombocyty
T III	Vlna T ve svodu III na elektrokardiogramu
t-PA	tkáňový aktivátor plazminogenu

u-PA	aktivátor plazminogenu získaný z moči (urokináza)
VLDL	Lipoprotein o velmi nízké hustotě
V-P	Ventilačně perfuzní (scintigrafie)
VTE	Žilní tromboembolizmus
vWF	von Willebrandův faktor
WU	Woodova jednotka

3. Souhrn

Vztah reperfuze plicních tepen po akutní plicní embolii k rozvoji chronické tromboembolické plicní hypertenze

Porucha reperfuze, respektive porucha rezoluce tromboembolů, je klíčovým faktorem vedoucím od akutní plicní embolie (PE) k chronické tromboembolické plicní hypertenzi (CTEPH). V naší práci jsme hodnotili incidenci, rizikové faktory a klinický dopad poruchy reperfuze po plicní embolii.

Soubor a metodika: Celkem 85 pacientů po první epizodě PE bylo klinicky, scintigraficky a echokardiograficky sledováno 6, 12 a 24 měsíců po příhodě PE.

Výsledky: Perzistující defekty perfuze na perfuzním scintigramu plic byly přítomny po 6 měsících u 23,5 % pacientů, po 12 měsících u 24,9 % pacientů a po 24 měsících u 18,6 % pacientů. Pacienti s perzistujícími defekty při kontrole v 6. měsíci byli obéznější (BMI 30,8 vs 28,3, kg/m²; p 0,012) a měli vyšší hladinu hemoglobinu při iniciální plicní embolii (143,0 vs 136,0 g/l; p 0,012). Pacienti s perzistujícími defekty ve 12. měsíci byli rovněž obéznější (BMI 31,1 vs 28,5 kg/m²; p 0,016) a měli vyšší hladinu hemoglobinu při iniciální plicní embolii (144,0 vs 136,0; p 0,007). Pacienti s perzistujícími defekty perfuze ve 24. měsíci po PE byli starší (67,7 vs 55,0; p 0,02), měli vyšší hemoglobin při iniciální PE (144,5 vs 136,0; p 0,031) a jejich iniciální plicní embolie byla častěji středně nebo vysoce riziková (85,7 vs 47,5 %, p 0,026), s čímž souvisel i větší rozměr pravé komory (36,5 vs 32,5 mm; p 0,044) a významnější trikuspidální regurgitace (2,0 vs 1,5; p 0,018) při vstupním echokardiografickém vyšetření. Pacienti s přetrvávajícími defekty perfuze ve 24. měsíci měli také průměrně vyšší hodnotu systolického tlaku v plicnici (30,0 vs 22,5 mmHg) při echokardiografickém vyšetření provedeném ve 24. měsíci, jinak se od skupiny pacientů bez defektů v klinických, funkčních či echokardiografických parametrech nelišili. U tří pacientů (3,5 %) byla přítomna ve 24. měsíci CTEPH.

Ze získaných dat jsme vytvořili predikční skóre, které na základě dvou parametrů – věku a hladiny hemoglobinu – rozdělilo soubor do tří skupin dle rizika přetrvávání perfuzních defektů. Ve skupině nejnižšího rizika (s hladinou hemoglobinu <140 g/l) bylo ve 24 měsíci dosaženo kompletní reperfuze v 94 % případů, ve skupině středního rizika (s hemoglobinem >140 g/l mladších 65 let) bylo dosaženo reperfuze v 75 % případů a ve skupině s nejvyšším rizikem (hemoglobin >140 g/l a věk >65 let) bylo dosaženo reperfuze jen v 66 % případů. Pacienti ve skupině s nejvyšším rizikem měli 9,4 x vyšší riziko přetrvávání perfuzních defektů než pacienti s nejnižším rizikem.

Závěr: Po 24 měsících po akutní PE byla v našem souboru přítomna nekompletní perfuze u 18,6 % nemocných. Rizikovými faktory nekompletní perfuze byly vyšší věk, vyšší BMI, vyšší hladina hemoglobinu a středně a více riziková plicní embolie. Pacienti s inkompletní perfuzí ve 24. měsíci měli vyšší systolický krevní tlak v plicnici. Dle hladiny hemoglobinu a věku při vstupním vyšetření je možno určit u jednotlivých pacientů vysoké, střední a nízké riziko přetrvávání defektů perfuze.

Klíčová slova: plicní embolie, perfuze, chronická tromboembolická plicní hypertenze, hemoglobin

4. Summary

Relation between the reperfusion of pulmonary arteries after acute pulmonary embolism to the development of chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Incomplete resolution of thromboemboli following acute pulmonary embolism (PE) is a key factor in development of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). In our study, we evaluated the incidence, risk factors and clinical impact of incomplete reperfusion after acute PE.

Study population and methods: 85 patients after the first acute PE were assessed clinically and by pulmonary scintigraphy and echocardiography at month 6, 12 and 24 after an acute PE.

Results: Incomplete reperfusion was detected in 23.5 % of patients after 6 months, in 24.9 % of patients after 12 months and in 18.6 % of patients after 24 months. At month 6, patients with incomplete reperfusion were more obese when compared with patients with normal reperfusion BMI 30.8 vs 28.3 kg/m²; p=0.012) and their initial hemoglobin levels were higher (143.0 vs 136.0 g/l; p=0.012). Similar results were observed at month 12 – patients with residual perfusion defects were more obese (BMI 31.1 vs 28.5; p=0.016) with higher initial hemoglobin levels (144.0 vs 136.0; p=0.007). Patients with incomplete reperfusion at month 24 were significantly older (67.7 vs 55.0 years; p=0.02), their initial hemoglobin levels were higher (144.5 vs 136.0; p= 0.031) and their PE was more frequently of intermediate or high risk (85.7 vs 47.5%; p=0.026). It was associated with larger diameter of the right ventricle (36.5 vs 32.5 mm; p=0.044) and more significant tricuspid regurgitation (2.0 vs 1.5; p= 0.018) during the initial echocardiography examination. The estimated pulmonary arterial systolic pressure was elevated in patients with perfusion defects persisting at month 24 after the acute PE in comparison with remaining patients (30.0 vs 22.5 mmHg). CTEPH was diagnosed in 3 patients (3.5%) from our cohort.

From the acquired data, we created a clinical risk prediction score for persistence of perfusion defects based on two parameters – hemoglobin levels and age. This prediction score classifies our cohort into 3 groups according to the risk of persistence of perfusion defects.

In the lowest risk group (hemoglobin <140 g/l), a complete reperfusion was achieved in 94% after 24 months; in the intermediate risk group (hemoglobin level >140 g/l and age <65 years), reperfusion was achieved in 75%; and in the high risk group (hemoglobin level >140 g/l and age >65 years), reperfusion was achieved only in 66% of cases. The risk of persisting perfusion defects after 24 months was therefore 9.4 times higher in patients in the highest risk group than the in the lowest risk group.

Conclusions: During the 24 months of observation after an acute PE, incomplete reperfusion was detected in 18.6 % of patients. Higher risk of incomplete reperfusion was associated with higher age, higher BMI, higher initial hemoglobin levels and with intermediate or high risk acute PE. It is possible to predict the low, medium or high risk of persisting perfusion defects at each patient according the hemoglobin level and the age at initial examination.

Keywords: Pulmonary embolism, reperfusion, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, hemoglobin

5. Přehled problematiky

5.1. Fyziologie kardiovaskulárního systému

Oběhová soustava (kardiovaskulární systém, cévní soustava) je jednou z orgánových soustav člověka. Funkcí oběhové soustavy je transport plynů, živin a odpadních látek z a do tkání. Skládá se z čerpadla – srdce, soustavy trubic – cév a transportního média – krve. Cévy vycházející ze srdce a rozvádějící krev do tkání se nazývají tepny – artérie, cévy přivádějící krev z tkání do srdce jsou žíly – vény. Tepny a žíly jsou spojeny sítí vlásečnic – kapilár, které přinášejí krev k jednotlivým buňkám celého těla. Živiny a kyslík se dostávají z vlásečnic k buňkám filtrací. Přebytný filtrát – tkáňový mok je pak ve formě mízy odváděn mízními cévami přes mízní uzliny do žil.

Vzhledem k tomu, že trvalá dodávka kyslíku a živin jednotlivým buňkám je nezbytná pro jejich činnost, je správná funkce oběhového systému nezbytnou pro činnost celého organismu a podílí se tak na udržení jeho integrity. Zároveň je klíčové udržovat průtok krve jednotlivými tkáněmi a orgány právě v takové míře, jakou právě potřebují a pružně reagovat na změnu těchto potřeb, jak lokálně, tak celkově. K této regulaci je potřeba správné činnosti a součinnosti všech komponent celého systému – srdce musí být schopno pružně regulovat objem čerpané krve, cévy pak svou dilatací nebo konstrikcí měnit průtok v jednotlivých částech systému a krev musí v dostatečném objemu a kvalitě plnit funkci transportního média. Tak je oběhová soustava vybavena regulačními mechanismy, které ji udržují ve správné činnosti.

Porušení integrity cév, například traumatem, je spojené se ztrátou cirkulujícího média – krve, což vede k přímému ohrožení funkce kardiovaskulárního systému. Proto je krev i stěna cév vybavena celou řadou systémů, které dokáží udržet krev uvnitř cév – hemostázou. Jedná se o zejména o koagulační systémy – srážení krve, doprovázené vasokonstrikcí a zánětem. Hemostatické mechanismy dokáží vytvořit účinnou zátku zabráňující vykrvácení, zároveň zabránit proniknutí infekce a vytvořit prostředí umožňující následné hojení. Po obnovení integrity cév pak bývá trombus mechanismy krve resolvován a resorbován, na čemž se podílí fibrinolytický systém plazminu, jeho aktivátorů a inhibitorů (1). Při různých patologických stavech dochází k tvorbě krevních sraženin i mimo místo traumatu, případně původně fyziologický proces trombózy dále extenduje v prostoru nebo čase. Rovněž se může stát, že nedochází k rezoluci trombu po splnění jeho hemostatické úlohy.

V naší práci jsme se věnovali problematice trombotických stavů v plicním řečišti – problematice plicní embolie a jejím chronickým komplikacím. Plicní řečiště je jedním ze dvou okruhů kardiovaskulárního systému. Plicním řečištěm protéká stejný objem krve jako řečištěm systémovým. Plicní řečiště je za fyziologických podmínek vysokoobjemové (objem

krve v plicním řečišti je kolem 1 l) a nízkotlaké (střední tlak v plicnici je v klidu maximálně 20 mmHg). Na rozdíl od systémových tepen jsou plicní tepny krátké a široké, s tenkou stěnou a vysokou poddajností. Proto je odpor v plicním řečišti asi 15krát nižší než v řečišti systémovém. Pravá komora srdeční je uzpůsobena k čerpání krve pod nízkým tlakem a při výraznějším, zejména náhlém vzestupu odporu a tlaku, může snadno selhat. Primární funkcí plicního oběhu je výměna kyslíku a oxidu uhličitého mezi krví a atmosférickým vzduchem. K té dochází v plicních kapilárách difuzí mezi cévní stěnou a plicními alveoly. Existuje fyziologická regulace průtoku v plicních arteriolách podle tlaku kyslíku v alveolech – při poklesu parciálního tlaku kyslíku dochází k vasokonstrikci, při vzestupu k vazodilataci. Plicní řečiště má rovněž i funkci metabolickou a filtrační – dochází zde ke tvorbě ACE, odstranění endotelinu, bradykininu a serotoninu, stejně jako k filtraci a následné rezoluci embolů, které sem doputovaly z žilního systémového řečiště (2).

5.2. Akutní plicní embolie

5.2.1 Patofyziologie akutní plicní embolie

Akutní plicní embolie je součástí tromboembolické nemoci, při níž v systémových žilách, nejčastěji dolních končetin nebo pánve, dochází k tvorbě krevních sraženin, které jsou dále krevním proudem zaneseny do plicních tepen, které částečně nebo úplně obturují. Vzhledem k velké kapacitě plicního řečiště bývá plicní embolie menšího rozsahu asymptomatická, teprve při více než 50% obstrukci plicního řečiště dochází ke zvýšení tlaku v plicnici (3). Při další obstrukci dochází k exponenciálnímu zvyšování rezistence v plicním řečišti. Zvýšení odporu je navíc potencováno vazokonstrikcí zprostředkovanou mediátory, jako jsou tromboxan a serotonin, uvolněnými z destiček z tromboembolu (4). To má za následek jednak zvýšení průtoku krve z plicních tepen anastomózami přes bronchiální řečiště do plicních žil, což vede k systémové hypoxii, jednak má zásadní vliv na funkci pravé komory. Ta při náhlém zvýšení odporu v plicním řečišti není schopna reagovat zvýšenou kontraktilitou. Dochází k jejímu selhání, které se projevuje zvýšením plicního tlaku a poklesem srdečního výdeje (5). Závažnější plicní embolie bývá pravidelně provázená hypoxií, kongescí v žilním řečišti a hypotenzí. Pravá komora dilatuje a její kontraktilita se snižuje. Zároveň dochází ke zpomalení nitrokomorového vedení elektrického vzruchu myokardem, projevujícím se na EKG vznikem blokády pravého Tawarova raménka. Zpomalení elektrické aktivace pravé komory a vysoký diastolický tlak v pravé komoře vede k typickému obrazu paradoxního pohybu mezikomorového septa (5,6,7).

Dilatace komory je energeticky nevýhodná – zvýšené napětí stěny vede ke zvýšené spotřebě kyslíku myokardem, navíc zvýšený diastolický tlak v komoře, snížený systémový tlak a hypoxie způsobují snížení dodávky kyslíku myokardu. Tato nerovnováha jednak vede k ischemii, jednak k zánětlivým změnám v myokardu pravé komory. Ischemie se projevuje typickými EKG změnami a uvolněním markeru myokardiálního poškození – troponinu a dále prohlubuje selhávání pravé komory (8).

V plicním řečišti však dochází vlivem vlastní fibrinolytické aktivity krve i vlivem léčby k rozpouštění – rezoluci trombů. Většina trombů se rozpouští již v prvních hodinách a dnech po embolii. Menší emboly bývají rozpuštěny dříve a kompletněji (9,10).

Rozpouštění trombů způsobují proteázy, zejména plazmin, který je aktivován aktivátory plazminogenu (t-PA a u-PA), tvořenými nepoškozenými buňkami endotelu. Celý systém endogenní fibrinolýzy je však regulován systémem jednak inhibitorů aktivátoru plazminu, tvořeném v aktivovaných trombocytech, jednak inhibitory plazminu. Oba tyto systémy jsou značně ovlivňovány jak systémovou, tak lokální zánětlivou reakcí (11, 12, 13). U některých nemocných však k rezoluci nedochází, emboly v plicním řečišti přetrvávají,

dokonce mohou narůstat. Příčina a rizikové faktory tohoto stavu a jeho vztah ke vzniku chronické tromboembolické plicní hypertenze jsou v posledních letech předmětem intenzivního studia.

5.2.2. Epidemiologie tromboembolické nemoci a prognóza akutní plicní embolie

Tromboembolická nemoc je po ischemické chorobě srdeční a cévní mozkové příhodě třetím nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním s celkovou roční incidencí 100–200 na 100 000 obyvatel. Je jednou z hlavních příčin mortality, morbidity a hospitalizací v Evropě. Ze dvou třetin se tromboembolická nemoc manifestuje primárně jako hluboká žilní trombóza, z jedné třetiny jako plicní embolie (14, 15, 16). Skutečná incidence plicní embolie je navíc ještě daleko vyšší, neboť asymptomatická plicní embolie doprovází hlubokou žilní trombózu až v 50 % (17).

Dle registrů (RIETE, ICOPER) je 7denní mortalita PE 5-8 %, celková mortalita ve 30. dni 9-11 % a ve 3. měsíci 9-17 %. Mezi 7. dnem a 3. měsícem zemře tedy zhruba 5 % pacientů (18,19). V prvních hodinách po vzniku PE je příčinou úmrtí obstrukční šok se selháním pravé komory. V dalších dnech po PE však většina pacientů umírá na jiné onemocnění jako srdeční selhání, CHOPN, malignitu nebo infekci, nikoli na recidivu plicní embolie. U těchto pacientů můžeme plicní embolii považovat za komplikaci jiného základního onemocnění. Mezi nezávislé prediktory mortality po plicní embolii patří věk, malignita, srdeční selhání, neurologické postižení, CHOPN, renální insuficience, recentní chirurgický výkon, hormonální léčba a kouření (18-21). Naopak rozsah obstrukce plicních tepen není prediktorem dlouhodobé mortality. U pacientů, kteří přežili akutní fázi (1 den) masivní plicní embolie (obstrukce plicního řečiště >50 %), je mortalita stejná jako mortalita plicní embolie s menší obstrukcí (22).

Výskyt klinické recidivy léčené TEN je během prvních 6 měsíců podle různých prací při standardní antikoagulační léčbě od 0,9 do 4,5 %. K nejčastější rekurenci TEN dochází do 30. dne, poté již výskyt recidiv klesá a po 6. měsíci se pohybuje kolem 3 % ročně (23-29). Jedinou pozdní komplikací plicní embolie je chronická tromboembolická plicní hypertenze, u které dochází v u 1-8 % pacientů do dvou let po PE. U ostatních pacientů po PE je při správně vedené léčbě prognóza dobrá a většina (více než ¾) přežívá dlouhodobě bez následků (30-33).

5.2.3. Rizikové faktory akutní plicní embolie

Existuje celá řada faktorů, které zvyšují riziko plicní embolie, respektive tromboembolické nemoci. Lze je dělit na vrozené a získané trombofilie. Získané pak mohou být trvalé – endogenní (věk, obezita, imobilita nebo myeloproliferační onemocnění), nebo přechodné – exogenní (trauma, operace, přechodná imobilizace, těhotenství). Plicní embolie, která vznikla na podkladě přechodného rizikového faktoru, bývá označována jako provokovaná. Ostatní plicní embolie bývají označeny jako neprovokované. V případě, že není jasný žádný rizikový faktor, hovoříme o idiopatické plicní embolii. Souhrn nejčastějších rizikových faktorů tromboembolické nemoci je uveden v tabulce 1 (5, 34, 35).

Tabulka 1. Rizikové faktory tromboembolické nemoci

Vrozené predispozice	Získané stavy
Leidenská mutace	Vyšší věk
Protrombinová mutace	Těhotenství, porod, šestinedělí
Deficit proteinu C, S	Podávání estrogenů včetně hormonální antikoncepce
Deficit AT III	Obezita
Dysfibrinogémie	Imobilita
Deficit plazminogenu	Nádorové onemocnění (zejména hematologické malignity, karcinom plic, pankreatu, GIT, mozkové nádory)
Nadbytek PAI	Myeloproliferativní stavy
	Srdeční selhání
	Nefrotický syndrom
	Hyperviskózní syndromy
	Systémový zánět
	Transfuzní léčba
	Centrální žilní katétr
	Operace, trauma

5.3. Definice a klasifikace plicní hypertenze

Plicní hypertenze není jednotlivá nozologická jednotka, ale syndrom způsobený celou řadou onemocnění, které vedou ke zvýšení tlaku v plicnici. Plicní hypertenze je definována jako vzestup středního tlaku v plicnici ≥ 25 mmHg, měřeného v klidu při pravostranné srdeční katetrizaci (36). Horní hranice normální hodnoty středního tlaku v plicnici je 20 mmHg. Význam hraničních hodnot tlaku v plicnici (21-24 mmHg) je nejasný. V současné době se diskutuje o možnosti snížit hranici plicní hypertenze na hodnoty středního tlaku v plicnici > 20 mmHg při současně zvýšené plicní cévní rezistenci > 3 WU. Měření tlaku v plicnici při zátěži se v současné době rutinně nedoporučuje, zejména pro nestandardizovanou metodiku provádění zátěže (37).

Odhadnout přítomnost a tíži plicní hypertenze lze rovněž při echokardiografickém vyšetření z rychlosti regurgitační trysky trikuspidální regurgitace, kdy k tlakovému gradientu na trikuspidální chlopni kalkulovanému podle modifikované Bernoulliho rovnice z maximální rychlosti trikuspidální regurgitace se připočte odhad tlaku v pravé síni podle přítomnosti dilatace a respirační variability dolní duté žíly (38).

Chronicky zvýšený tlak v plicnici má nepříznivý vliv zejména na pravou komoru srdeční, vede k jejímu tlakovému přetížení a následně pravostrannému srdečnímu selhání.

Plicní hypertenzi lze klasifikovat podle různých kritérií. Nejčastěji je používána klasifikace klinická, která jednotlivé formy plicní hypertenze rozděluje do 5 hlavních kategorií podle patofyziologie, klinické manifestace a způsobu léčby (39). Klinická klasifikace je zobrazena v tabulce 2.

Další možnou klasifikací plicní hypertenze je klasifikace patofyziologická, která rozděluje plicní hypertenzi dle nálezů při pravostranné katetrizaci, resp. dle tlaku v zaklínění plicních kapilár na prekapilární a postkapilární. Patofyziologická klasifikace je uvedena v tabulce 3. Další možností hodnocení plicní hypertenze je podle tíže na lehkou, střední a těžkou (40) – tabulka 4.

Tabulka 2. Klinická klasifikace plicní hypertenze

1. Plicní arteriální hypertenze
1.1 Idiopatická
1.2 Dědičná
1.2.1 BMPR2 mutace
1.2.2 Jiné mutace
1.3 Indukována léky a toxiny
1.4 Asociována s:
1.4.1 Onemocněním pojiva
1.4.2. Infekcí HIV
1.4.3 Portální hypertenzí
1.4.4 Vrozenými srdečními vadami
1.4.5 Schistosomiázou
1'. Plicní venookluzivní nemoc a/ nebo plicní kapilární hemangiomatóza
1'.1 Idiopatická
1'.2 Dědičná
1'.2.1 EIF2AK4 mutace
1'.2.2 Jiné mutace
1'.3 Indukována léky, toxiny a radiací
1'.4 Asociována s:
1'.4.1 Onemocněním pojiva
1'.4.2 HIV infekcí
1''. Perzistující plicní hypertenze novorozenců

2. Plicní hypertenze při onemocnění levého srdce
2.1 Systolická dysfunkce levé komory
2.2 Diastolická dysfunkce levé komory
2.3 Chlopenní vady
2.4. Obstrukce a vrozené kardiomyopatie
2.5 Vrozené/ získané stenózy plicních žil

Tabulka 2. pokračování Klinická klasifikace plicní hypertenze

3. Plicní hypertenze při plicních onemocněních
3.1 Chronická obstrukční plicní nemoc
3.2 Intersticiální plicní nemoc
3.3 Ostatní plicní nemoci se smíšenou restriční a obstrukční poruchou
3.4 Syndrom obstrukční spánkové apnoe
3.5 Chronická alveolární hypoventilace
3.6 Chronická výšková hypoxie
3.7 Vývojové abnormality plic

4. Chronická tromboembolická plicní hypertenze a další plicní obstrukce
4.1 Chronická tromboembolická plicní hypertenze
4.2 Ostatní obstrukce plicních tepen
4.2.1 Angiosarkom
4.2.2 Další intravaskulární tumory
4.2.3 Arteritidy
4.2.4 Vrozená stenóza plicnice
4.2.5 Parazitární onemocnění (hydatidóza)

5. Plicní hypertenze z nejasných nebo multifaktoriálních příčin
5.1 Hematologická onemocnění: chronická hemolytická anémie, myeloproliferativní onemocnění, splenektomie
5.2 Systémová onemocnění: sarkoidóza, plicní histiocytóza, lymfangioleiomyomatóza, neurofibromatóza
5.3 Metabolická onemocnění (střádavé choroby): glykogenóza, Gaucheroва nemoc, thyreopatie
5.4 Ostatní: Plicní tumorozní trombotická mikroangiopatie, fibrotizující mediastinitida, chronické renální selhání, segmentární pulmonální hypertenze

Tabulka 3. Patofyziologické dělení plicní hypertenze

Typ plicní hypertenze	Hemodynamické charakteristiky	Typy plicní hypertenze dle klinické klasifikace
Prekapilární	PAPm ≥ 25 mmHg PAWP ≤ 15 mmHg	1,3,4,5
Postkapilární	PAPm ≥ 25 mmHg PAWP > 15 mmHg	2,5
- Čistá postkapilární	DPG < 7 mmHg a/nebo PVR ≤ 3 W.j.	
- Kombinovaná prekapilární a postkapilární	DPG ≥ 7 mmHg a/nebo PVR > 3 W.j.	

Tabulka 4. Dělení plicní hypertenze podle tíže

Lehká	PAPm 25-34 mmHg PAPs 35-44 mmHg
Střední	PAPm 35-44 mmHg PAPs 45-60 mmHg
Těžká	PAPm ≥ 45 mmHg PAPs > 60 mmHg

5.4. Chronická tromboembolická nemoc a chronická tromboembolická plicní hypertenze

5.4.1 Patofyziologie chronické tromboembolické plicní hypertenze

Chronická tromboembolická plicní hypertenze je čtvrtou podskupinou plicní hypertenze podle klinické klasifikace (viz tabulka 2). Prvotním impulzem k jejímu vzniku je plicní embolie. Zatímco u většiny pacientů dochází při antikoagulační léčbě a vlivem vlastní fibrinolytické aktivity plazmy k rozpuštění podstatné části tromboembolů, u predisponovaných jedinců k resoluci nedochází. Tromby jsou pak fixovány k cévní stěně, organizují se, vedou k lokální zánětlivé a fibroproliferativní reakci, která dále stenózuje plicní tepny. Původní tromby mohou dále narůstat apozicí, což rovněž dále zvětšuje rozsah obstrukce (9). Stav, kdy po plicní embolii nedošlo k resoluci tromboembolů, ale není přítomna plicní hypertenze, se nazývá chronická tromboembolická nemoc – CTED. Může u části pacientů progredovat dále do CTEPH. Důvody a mechanismy progresu jsou zatím popsány jen částečně (36).

Je jisté, že na rozvoji plicní hypertenze po plicní embolii se kromě vlastní mechanické obstrukce plicních tepen tromboemboly minimálně u části pacientů podílí i reakce na úrovni mikrovaskulatury (arterioly, kapiláry a venuly s průměrem $<0,1$ mm). Histologický obraz tohoto postižení je dobře znám a zahrnuje ztlustění a fibrotizaci stěny arteriol, mikrotromby, plexiformní léze kapilár podobné lézím u PAH a postižení venul podobné lézím u plicní hemangiomatózy a venookluzivní choroby (42-44). Nepřímo na poškození plicní mikrovaskulatury poukazuje i snížení hladiny NO, zvýšení hladiny asymetrického dimethylargininu (inhibitoru NO syntázy) a zvýšená hladina angiotenzinu-1 a endotelinových receptorů, které byly prokázány u pacientů s CTEPH (45-49). Tato sekundární reakce malých plicních tepen vysvětluje rovněž několik okolností CTEPH, které by nebylo možné zdůvodnit pouhou mechanickou obstrukcí velkých tepen. Objasňuje jednak, proč k plicní hypertenzi dochází až s odstupem měsíců či let po PE („honeymoon period“), dále pak proč je CTEPH léčitelná farmakologicky vazodilatačními léky a proč u části pacientů po úspěšné endarterektomii plicnice přetrvává plicní hypertenze (36,44).

Dříve se soudilo, že k postižení mikrovaskulatury dochází pouze v povodích větví plicnice, které nebyly postiženy tromboemboly z důvodu kompenzatorně zrychleného proudění mechanismem vysokého smykového napětí. Histologické změny postižení mikrovaskulatury však byly prokázány i v obturovaných segmentech (44). Proto se dnes předpokládá, že pravděpodobnější příčinou vzniku mikrovaskulopatie u CTEPH je otevření bronchopulmonálních kolaterál. Tento mechanismus, který měl původně zajistit perfuzi plicních segmentů za obturovanými tepnami, vystavuje plicní cévy vysokému tlaku

systémového řečiště a poškozuje je. Následkem je jejich vazokonstrikce, fibroproliferace a trombotizace, podobně jako u jiných typů plicní hypertenze (41).

Chronicky zvýšený tlak v plicnici má nepříznivý vliv na pravou komoru srdeční. V důsledku zvýšeného afterloadu dochází zprvu ke kompenzační hypertrofii svaloviny, zvýšené kontraktilitě pravé komory a hemodynamická funkce pravé komory se začíná podobat funkci komory levé (50, 51).

Z dlouhodobého hlediska je však tato adaptace nevýhodná. Pravá komora nedokáže trvale udržet svou čerpací funkci proti zvýšenému afterloadu. Postupně dochází ke snížení kontraktility, excentrické hypertrofii, dilataci a fibrotizaci pravé komory, doprovázené její systolickou i diastolickou dysfunkcí. Dilatace pravé komory vede ke zvýšení napětí v její stěně, což vede ke vzestupu spotřeby kyslíku a spolu se snížením perfuze k její chronické ischemii, která dále prohlubuje pravokomorovou dysfunkci. Snížený výdej pravé komory vede ke sníženému průtoku v plicním řečišti, sníženému plnění a tedy i k poklesu výdeje komory levé. Následkem je systémová hypotenze, další zhoršení ischemie pravé komory v důsledku zhoršení perfuze koronárními tepnami a finálně selhání pravé komory, které je příčinou většiny úmrtí pacientů s CTEPH. Rychlost vzniku dysfunkce pravé komory a pravostranného selhání je velmi variabilní a je zřejmě ovlivněna mnoha faktory. Zda je hmotnost pravé komory nezávislým prediktorem pravostranného srdečního selhání, je nejasné (52,53).

5.4.2. Epidemiologie a rizikové faktory CTEPH

CTEPH je jednou z příčin plicní hypertenze a zároveň chronickou komplikací plicní embolie, vyskytující se podle různých prací ve 1-8 % po plicní embolii (30-33). Asi ve 20-30 % případů CTEPH nelze tromboembolickou nemoc v anamnéze zaznamenat (54-55). Podle španělského registru plicní hypertenze REHAP je prevalence CTEPH 3,2 případy/ milion dospělých obyvatel, a roční incidence 0,9 případů /milion (56).

Dle německého registru je pak roční incidence CTEPH 4 případy /milion rok (57). CTEPH se rozvíjí obvykle postupně s latencí několika měsíců i let po epizodě akutní PE, bez ohledu na délku či způsob antikoagulační léčby, obvykle po víceméně asymptomatickém období (58).

Rizikem pro vznik CTEPH je zejména velká hemodynamicky závažná plicní embolie, velké, centrální emboly resp. velký rozsah perfuzních defektů na V-P skenu nebo CT AG, dále recidivující plicní embolie a neúčinná antikoagulační léčba (31, 59, 60). Rizikové faktory vzniku CTEPH se z velké části liší od rizikových faktorů akutní PE. Z klinických faktorů, které zvyšují riziko CTEPH po PE, jsou uváděny tyto: ventrikulo-atriální spojky k léčbě hydrocefalu, infikované elektrody kardiostimulátoru, stavy po splenektomii, tyreopatie,

myeloproliferativní onemocnění a anamnéza malignity (61). Za možný rizikový faktor rozvoje CTEPH je dále považována chronická infekce *Staphylococcus aureus* (62). Zda jsou rizikem vzniku CTEPH pohlaví, věk, etnická příslušnost nebo způsob léčby plicní embolie v akutním stadiu, není jasné.

Většina trombofilních stavů, jako mutace proteinu C, proteinu S, antitrombinu, protrombinu nebo Leidenská mutace, není asociována se vznikem CTEPH (63,64). Jedinými dvěma trombofiliemi, které mají souvislost s vyšším rizikem CTEPH, jsou zvýšené antikardiolipinové protilátky a zvýšená hladiny faktoru VIII (65, 66). U pacientů s CTEPH bylo prokázáno několik mutací α i β řetězců fibrinogenu, které nejsou klasickou trombofilií, ale činí fibrinogen odolnějším vůči rezoluci (67-70). U pacientů s CTEPH byly prokázány rovněž četné abnormality krevních destiček – nižší počet trombocytů, ale vyšší spontánní agregace a snížená odpověď na antiagregační látky. Podobné abnormality trombocytů byly pozorovány u splenektomovaných myší, což poukazuje na spojitost splenektomie a rizika rozvoje CTEPH (71,72). Splenektomie, chronická infekce a/nebo přítomnost antifosfolipidových protilátek rovněž vedou k poruše angiogeneze, která je důležitým krokem k resoluci trombů (73). Tato skutečnost, podobně jako průkaz zvýšené hladiny prozánětlivých cytokinů u pacientů s CTEPH, svědčí pro možnou roli zánětu v patogenezi CTEPH (11,74-79).

Podobně jako u jiných forem plicní hypertenze se předpokládá zvýšená genetická vnímavost k rozvoji CTEPH. Ve studiích porovnávajících expresi genů v endoteliálních buňkách plicnice pacientů s CTEPH s kontrolami bylo nalezeno >1600 genů, které byly rozdílně upregulovány nebo downregulovány (80). Jiné studie poukazují na polymorfismus genů pro angiotenzin konvertující enzym a fibrinogen a zvýšenou expresi genu pro tkáňový faktor (81,82). Mutace kostního morfogenetického proteinu (BMPR), dobře známá u pacientů s plicní arteriální hypertenzí, není asociována s vyšším rizikem CTEPH (83).

5.4.3. Porucha rezoluce tromboembolů u pacientů po akutní plicní embolii

Vzhledem k tomu, že porucha rezoluce embolů je klíčovým krokem vedoucím od PE k CTEPH, byla publikována celá řada prací, které se věnovaly této problematice.

Remy-Jardin se spolupracovníky v práci sledující 111 konsekutivních pacientů po masivní PE provedli u 62 z nich kontrolní angiografii nebo CT AG v průměru po 11 měsících po vstupním vyšetření (60). Kompletní rezoluce trombů byla zjištěna u 30 pacientů (48 %), u 24 (39 %) došlo k částečné rekanalizaci a u 8 pacientů (13 %) nedošlo k žádné rezoluci embolů. Jediným rizikovým faktorem přetrvávajících perfuzních defektů bylo vyšší skóre tíže PE (Severity score). Ve skupině pacientů, u nichž nedošlo ke kompletní rezoluci trombů, se vyskytla u 6 z nich námahová dušnost a u 5 z nich byly přítomny známky pravostranného přetížení nebo plicní hypertenze na echokardiografii, na rozdíl od skupiny s kompletní rezolucí trombů, kde námahová dušnost nebo echokardiografické známky pravostranného přetížení nebyly přítomny ani u jednoho pacienta.

Ribeiro provedl u 64 pacientů po akutní PE scintigrafické kontroly v 8., 30., 90., 180. a 365. dni po iniciálním plicním skenu (9). Po ročním sledování mělo kompletní normalizaci plicního skenu 21 pacientů (33 %), 27 pacientů (42 %) resoluci částečnou a u 10 (16 %) k resoluci nedošlo. Zajímavým zjištěním této práce bylo, že u 16 pacientů (25 %) byly alespoň na jedné ze scintigrafických kontrol zachyceny nové perfuzní defekty, zatímco klinické příznaky recidivy PE mělo jen u 6 pacientů. V této práci bylo prokázáno, že k rekanalizaci většiny perfuzních defektů dochází v průběhu prvních 30 dní po iniciální epizodě PE. Ribeiro rovněž prokázal, že přetrvávající obstrukce >10 % plicního řečiště po 6. týdnu výrazně korelovala se systolickou dysfunkcí pravé komory a vyšším systolickým tlakem v plicnici při echokardiografickém vyšetření v 6. týdnu.

Jednou z největších prospektivních prací věnujících se reperfuzi po PE byla práce Miniatiho (22). Autoři zařadili 320 pacientů po prodělané PE. Kontrolní scintigrafie byly provedeny po týdnu, měsíci a po roce. Průměrný index plicní vaskulární obstrukce klesl z iniciálních 41 % po týdnu na 31 %, po měsíci na <10 % a po roce na méně než 5 %. Po roce sledování mělo 153 pacientů (65,1 %) normální perfuzní scintigram. Autoři v této práci nesledovali rizikové faktory přetrvávající obstrukce. CTEPH byla v této studii zachycena po dvouletém sledování u 4 pacientů (1 %).

Další velkou prací, která se zabývala reperfuzí po plicní embolii, byla studie Sancheze (59). Zde bylo zařazeno 254 konsekutivních pacientů, kteří po PE užívali alespoň 3 měsíce antikoagulační léčbu. Perfuzní defekty byly prokázány u 73 pacientů (29 %) při kontrole v 6.-12. měsíci po plicní embolii. V multivariantní analýze byla rizikovým faktorem pro přetrvávající obstrukci předchozí plicní embolizace, vyšší index obstrukce plicního řečiště při

vstupní plicní embolii, delší odstup od počátku symptomů po diagnózu a vyšší hladina inhibitoru tkáňového faktoru (TFPI). Pacienti s přetrvávajícími defekty byli častěji symptomatictí (60 vs 36 %), ušli kratší vzdálenost při 6minutovém testu chůze a měli v průměru vyšší systolický tlak v plicnici (39 vs 31 mmHg). V této práci byla diagnostikována CTEPH u 12 pacientů (5 %).

V menší prospektivní práci Meyesmana na 45 pacientech po PE byla při provedení kontrolní perfuzní scintigrafie zjištěna kompletní rekanalizace za týden po PE u 13 (28 %) a v 6. měsíci u 22 (48 %) pacientů. Obě skupiny (s kompletní reperfuzí a bez reperfúze) se od sebe statisticky signifikantně lišily ve věku, pohlaví a v rychlosti regurgitačního jetu na trikuspidální chlopni - ve skupině s přetrvávajícími defekty byli pacienti starší, častěji ženy a měli vyšší rychlost trikuspidální regurgitace. V ostatních sledovaných parametrech (anamnéza TEN, komorbidita, BMI, hodnoty plazmatického troponinu I) se obě skupiny nelišily (84).

Podobý design měla práce Cosmiho, který sledoval prospektivně 173 konsektivních pacientů po PE (85). V průměru 9 měsíců po iniciální epizodě embolie provedl u 80 z nich kontrolní CT AG, u 93 kontrolní perfuzní scintigrafii. Ve skupině CT AG byly reziduální defekty prokázány u 12 pacientů (15 %), ve skupině scintigrafické byly defekty prokázány u 26 pacientů (28 %). Obě skupiny měly podobné charakteristiky. U obou skupin byla častější rezoluce, pokud nebyla iniciální PE hodnocena jako vysoce riziková.

Ve studii Alonso-Martínezové provedli autoři kontrolní CT AG vyšetření u 120 pacientů po PE v průměru 4,5 měsíce po vstupním diagnostickém CT AG (86). Ke kompletní resoluci trombů došlo u 89 pacientů (74 %), k částečné u 25 (21 %), k žádné u 4 pacientů a u 2 pacientů byly emboly při následném vyšetření větší než při úvodním. Mezi rizikové faktory inkompletní rezoluce patřily větší trombotická zátěž při iniciálním CT AG vyšetření a klinické známky vysoce rizikové plicní embolie (přítomnost šoku, větší alveolo – arteriální difference O₂, vyšší hladina troponinu) a anamnéza předchozí TEN.

Van Es ex post vyhodnotil 347 pacientů ze studie Einstein, u nichž byla provedena po 3 měsících kontrolní CT AG (264 pacientů) nebo plicní V-P scintigrafie (83 pacientů) (87). Po 3 týdnech došlo k poklesu indexu obstrukce plicních tepen o 71 % u CT AG a o 62 % u scintigrafie, kompletní rezoluce tromboembolů byla zjištěna u 116 pacientů (44 %) na CT AG a 26 (31 %) při scintigrafickém vyšetření.

Podobné sledování provedl i Pesavento se spolupracovníky (88). V této studii indikovali autoři kontrolní CT AG vyšetření u 113 pacientů 6 měsíců po PE. Ke kompletní rekanalizaci však došlo podstatně častěji než v předchozích pracích – u 96 pacientů (85 %), reziduální tromby byly přítomny jen u 17 pacientů (15 %). Ze sledovaných parametrů byly

rizikovým faktorem inkompletní rezoluce pouze mužské pohlaví a iniciálně větší rozsah obstrukce.

Téměř stejný design i výsledky měla práce den Extera et al. (89). Autoři zařadili do sledování 157 pacientů po PE, kontrolní CT AG bylo provedeno po 6 měsících a ke kompletní rekanalizaci došlo u 132 (84,1 %) nemocných, u zbylých došlo k podstatnému snížení indexu obstrukce z 27,5 % na 5 %. Na rozdíl od předchozí práce zde nebyl zjištěn žádný rizikový faktor přetrvávajících defektů.

K podobným výsledkům došel ve své práci Choi, který rovněž provedl analýzu rezoluce tromboembolů u 311 nemocných na kontrolních CT AG provedených s odstupem 3-90 dnů po plicní embolii. Kompletní rekanalizace plicního řečiště byla pozorována u 16 z 66 pacientů (24 %), u nichž byl kontrolní CT AG provedeno mezi 3. až 7. dnem, u 42 z 90 (47 %) mezi 8. a 21. dnem, a u 121 z 166 (78 %) mezi 22. a 90. dnem. Nezávislými prediktory absence rekanalizace v multivariantní analýze byla dilatace pravé komory a lobární nebo větší centrální emboly. Přítomnost residuálních embolů nebyla spojena s nepříznivým průběhem po plicní embolii (90).

Z dostupných pozorování lze konstatovat, že ke kompletní rezoluci plicních embolů, resp. k úplné reperfuzi plicního řečiště, dochází v dlouhodobém sledování u většiny (zhruba u 2/3 až 3/4) pacientů. K rekanalizaci většiny perfuzních defektů dochází v prvních dvou měsících, pak je rychlost rekanalizace již jen velmi pozvolná, naopak u malého procenta pacientů se mohou objevit nové poruchy perfuze i v nepřítomnosti klinické recidivy PE (9, 22). Scintigrafie plicní je citlivější, ale méně specifická k detekci přetrvávající poruchy reperfuze než CT AG (85, 87).

Nejčastěji zjištěným prediktorem inkompletní reperfuze byl zjištěný větší rozsah plicní embolie hodnocený jako index obstrukce nebo nález centrálních embolů při iniciálním vyšetření (9,59,60,86,89). Z klinických parametrů byly prokázány jako rizikové faktory delší doba od nástupu symptomů k diagnóze, vyšší věk, klinicky vyšší závažnost plicní embolie a anamnéza tromboembolické nemoci (59,85, 86, 89). Známé rizikové faktory CTEPH jako jsou chronické zánětlivé stavy, myeloproliferativní onemocnění, přítomnost ventrikuloatriálních spojek po léčbě hydrocefalu nebo stavy po splenektomii nebyly v žádné ze sledovaných prací zkoumány a jejich souvislost s poruchou reperfuze po PE tak není jasná (61).

Ve studii Sancheze bylo prokázáno, že trombolyzovaní pacienti měli paradoxně vyšší riziko přetrvávajících defektů (59). V práci Alonso Martinézové nebyl prokázán rozdíl

v účinnosti antikoagulační léčby mezi kohortou pacientů s perzistujícími defekty a kohortou bez perzistujících defektů (86).

Z parametrů koagulace byla prokázána v práci Sanchéze vyšší hladina TFPI a vyšší hladina faktoru VIII jako rizikový faktor poruchy reperfuze, což koreluje se skutečností, že u CTEPH je zvýšená hladina faktoru VIII rovněž rizikovým faktorem (59, 66). Ostatní laboratorní parametry, jako vyšší hladina trombocytů, D-dimerů, vyšší hladina TAFI, TPA, PAI, přítomnost antifosfolipidových protilátek – nebyly prokázány jako rizikový faktor poruchy reperfuze (59,86,89). Známé trombofilní mutace (deficit proteinu C, proteinu S, antitrombinu, protrombinová a Leidenská mutace) nebyly rovněž prokázány jako rizikový faktor poruchy reperfuze (85,88,89).

Vztahem mezi dilatací pravé komory a/nebo zvýšeným tlakem v plicnici při iniciální plicní embolii a poruchou reperfuze se zabývala práce Pesaventa, Den Extera a Choi (88,89,90). První z nich sledovala echokardiograficky funkci pravé komory a známky plicní hypertenze, druhá a třetí pak poměr velikosti pravé a levé komory na vstupním CT vyšetření. V prvních dvou pracích nebyla dilatace pravé komory při vstupním vyšetření prediktorem následně přetrvávající obstrukce plicních tepen, ve třetí práci byla souvislost zjištěna.

Žádná z prací se nezabývala vztahem zvýšeného počtu erytrocytů (resp. hemoglobinu) a zvýšeného počtu trombocytů a poruchy reperfuze, třebaže je dobře známo, že zvýšený počet obou krevních elementů je rizikovým faktorem jak arteriální tak žilní trombózy (19,91,92) a rovněž, že rizikovým faktorem CTEPH jsou myeloproliferativní onemocnění včetně pravé polycytémie a esenciální trombocytémie (93,94).

Přítomnost perzistujících perfuzních defektů koreluje jen velmi volně s echokardiografickými známkami přetrvávajícího vyššího tlaku v plicnici a s přetrvávající dilatací a dysfunkcí pravé komory (9, 59, 60,89). V některých pracích byla prokázána souvislost přetrvávajících perfuzních defektů s horší funkční kapacitou pacientů (hodnocenou třídou NYHA nebo testem 6minutové chůze) (59,60,90).

Ve většině studií nebyl sledován výskyt klinických nežádoucích příhod. Pokud práce sledovaly klinické ukazatele (89,90), pak v žádné z nich nebyla prokázána statisticky významná korelace přetrvávajících defektů s horší prognózou pacientů nebo vyšší četností recidivy PE. Výskyt CTEPH byl zkoumán pouze v práci Sanchéze (59). Zde byla diagnostikována u 12 z 254 pacientů (4,7 % z celkového souboru).

6. Hypotézy a cíle práce

1. Velký rozsah plicní embolie a centrální lokalizace embolů jsou známým prediktorem nekompletní reperfuze (9,59,60,86,89). Velký rozsah plicní embolie vede k významnému zvýšení afterloadu pravé komory, k její dilataci a dysfunkci. Lze očekávat, že výraznější změny pravé komory v akutním stádiu PE mohou být spojeny s vyšší pravděpodobností nekompletní reperfuze. Hypotéza 1: Existuje vztah mezi dysfunkcí a dilatací pravé komory zjištěnou při vstupním echokardiografickém vyšetření u akutní PE a nekompletní reperfuzí, která vede k CTED nebo CTEPH.

2. Trombolytická léčba je reperfuzní léčbou akutní PE. Lze předpokládat, že trombolytická léčba akutní PE bude spojena s nižší pravděpodobností rozvoje nekompletní reperfuze. Dosud publikované práce na toto téma jsou ve svých závěrech rozporuplné (59,60). Hypotéza 2: Existuje vztah mezi způsobem léčby akutní PE (trombolýza vs antikoagulace) a poruchou reperfuze po akutní PE.

3. Vyšší koncentrace hemoglobinu a vyšší počet trombocytů se považuje za rizikový faktor tromboembolické nemoci (19,91,92). Polycytémia vera a esenciální trombocytémie jsou navíc známým rizikovým faktorem vzniku CTEPH (93,94). O významu zvýšené hladiny hemoglobinu a vyššího počtu trombocytů na perzistenci nekompletní reperfuze po plicní embolii nejsou dostatečné doklady (9,22,59,85-89). Lze očekávat, že v případě vyšší koncentrace hemoglobinu a vyššího počtu trombocytů bude vyšší výskyt reziduálních postembolických změn. Hypotéza 3: Existuje vztah mezi koncentrací hemoglobinu, počtem trombocytů a poruchou reperfuze po plicní embolii.

Cílem práce bylo posoudit rizikový profil nemocných s poruchou reperfuze, především s důrazem na výše zmíněné dosud nepopsané rizikové faktory. Vedle ověření uvedených hypotéz bylo cílem práce rovněž nalezení rizikových faktorů, které s poruchou reperfuze po akutní PE nejen souvisejí, ale jsou rovněž schopny předpovědět míru rizika rozvoje nekompletní reperfuze a tak identifikovat pacienty s nutností pečlivého dlouhodobého sledování.

7. Výskyt a příčiny poruchy reperfuze po akutní plicní embolii

Vztah mezi inkompletní reperfuzí po akutní plicní embolii a rozvojem CTED a CTEPH je nepochybný. Problémem zůstává určení pacientů, kteří jsou v riziku poruchy reperfuze. Identifikace těchto rizikových pacientů by umožnila jejich pečlivé sledování a v případě rozvoje CTED nebo CTEPH adekvátní léčbu. Cílem práce bylo posoudit rizikový profil nemocných s poruchou reperfuze, především s důrazem na dosud nepopsané rizikové faktory (vztah mezi dysfunkcí a dilatací pravé komory zjištěnou při vstupním echokardiografickém vyšetření u akutní plicní embolie a nekompletní reperfuzí, vztah mezi způsobem léčby akutní plicní embolie – trombolýza vs antikoagulační léčba – a nekompletní reperfuzí, vztah mezi koncentrací hemoglobinu a počtem trombocytů a rozvojem nekompletní reperfuze). Dalším cílem naší práce bylo zjistit, zda tyto námi identifikované rizikové faktory dokážou předpovědět míru rizika poruchy reperfuze u individuálního pacienta; respektive vytvořit z identifikovaných rizikových faktorů predikční skóre, které by pomohlo predikovat riziko poruchy reperfuze.

7.1. Soubor nemocných a metodika

Do studie byli zařazeni pacienti s první epizodou klinicky manifestní plicní embolie. Jednalo se o pacienty hospitalizované na interních nebo kardiologických odděleních čtyř pracovišť – Městská nemocnice Ostrava, Fakultní nemocnice Ostrava, Slezská nemocnice Opava a Nemocnice Nový Jičín. Nábor do studie probíhal v období od prosince 2011 do června 2013.

Diagnóza akutní plicní embolie byla stanovena pomocí CT AG a/nebo V-P scintigrafie. Zařazení do studie probíhalo po poučení a podpisu informovaného souhlasu se studijními procedurami a dalším sledováním. Protokol studie byl schválen etickými komisemi příslušných nemocnic. Výzkum probíhal podle GCP pravidel. Plicní embolie byla během hospitalizace léčena standardním způsobem podle doporučených postupů (34).

Hemodynamicky nestabilní pacienti a někteří pacienti se středně rizikovou plicní embolií byli léčeni trombolýzou s následnou antikoagulační léčbou. Ostatní pacienti byli léčeni pouze antikoagulancii. Z antikoagulancií byla část pacientů léčena nízkomolekulárním heparinem a warfarinem, část pacientů novými antikoagulancii, část pacientů z našeho souboru se zároveň účastnila studie Hokusai (léčba warfarinem nebo edoxabanem). Po propuštění byli pacienti dále předáni do ambulantní péče praktických lékařů a příslušné interní nebo kardiologické ambulance v místě bydliště.

7.1.1. Studijní procedury

Vstupní vyšetření bylo provedeno u každého nemocného během iniciální hospitalizace. K dalším vyšetřením pro potřeby studie byli pacienti po propuštění zváni v 6., 12. a 24. měsíci do interních a kardiologických ambulancí příslušných nemocnic. Součástí každé kontroly byl odběr anamnézy, fyzikální vyšetření, EKG a echokardiografické vyšetření, odběr krve na D dimery a INR a perfuzní scintigrafické vyšetření plic v případě průkazu nekompletní reperfuze při předchozí návštěvě. Souhrn studijních procedur je uveden v tabulce 5.

Tabulka 5. Studijní procedury

	Studijní procedury
Vstupní vyšetření	Anamnéza – rodinná, osobní anamnéza rizikových faktorů PE a CTEPH Objektivní vyšetření včetně TK a pulzu při příjmu EKG Odběry – KO, Troponin I, CRP, koagulace včetně D dimerů Echokardiografie Ventilačně perfuzní scintigrafie plic
Kontrola 6. měsíc	Anamnéza – funkční status, krvácení, rehospitalizace, recidiva TEN Účinnost antikoagulační léčby Objektivní vyšetření včetně TK a pulzu EKG Odběry – INR, D-dimery, vyšetření trombofilních stavů** Echokardiografie Perfuzní scintigrafie plic*
Kontrola 12. měsíc	Anamnéza – funkční status, krvácení, rehospitalizace, recidiva TEN Účinnost antikoagulační léčby Objektivní vyšetření vč. TK, pulzu EKG Odběry – INR, D-dimery Echokardiografie Perfuzní scintigrafie plic*
Kontrola 24. měsíc	Anamnéza – funkční status, krvácení, rehospitalizace, recidiva TEN Účinnost antikoagulační léčby Objektivní vyšetření vč. TK, pulzu EKG Odběry – INR, D-dimery Echokardiografie Perfuzní scintigrafie plic*

* perfuzní scintigrafie plic byla provedena jen u pacientů, u nichž byly při vyšetření při předchozí kontrole přítomny perfuzní defekty nebo pokud byla klinika proběhlé plicní embolie v mezidobí

**trombofilní stavy byly vyšetřeny po ukončení antikoagulační léčby

Z anamnestických údajů jsme při iniciační hospitalizaci zjišťovali zda jsou přítomny onemocnění resp. rizikové faktory TEN/CTEPH, tedy možné rizikové faktory nekompletní reperfuze: rodinná anamnéza tromboembolické nemoci, hluboká žilní trombóza v osobní anamnéze, thyreopatie, trauma, imobilizace, aktivní malignita, myeloproliferativní onemocnění, nespecifické střevní záněty, stav po splenektomii, přítomnost ventrikuloatriální spojky po léčbě hydrocefalu, přítomnost kardiostimulátoru, užívání hormonální antikoncepce.

Při následných kontrolách v 6., 12. a 24. měsíci byly zjišťovány údaje o recidivě plicní embolie, rehospitalizaci, klinicky signifikantním krvácení v mezidobí, dále o funkčním stavu hodnoceném dle NYHA třídy. U pacientů léčených warfarinem byla hodnocena účinnost antikoagulační léčby (procento hodnot INR nad 2 prováděných během ambulantních kontrol).

Ze laboratorních parametrů byly při iniciační hospitalizaci sledovány tyto: krevní obraz – při více provedených odběrech jsme pro potřeby studie použili první odběr, dále troponin I, CRP a hladina D-dimerů. Při kontrolních vyšetřeních v 6., 12. a 24. měsíci byla sledovány INR a D-dimery.

Z laboratorních trombofilních stavů byly vyšetřovány tyto: hladina AT III, fibrinogenu, homocysteinu, proteinu C, proteinu S, faktor VIII, faktor VII, vWF, přítomnost APA IgG, IgM, lupus antikoagulans, dále nejčastější trombofilní mutace – F II, F V Leiden, mutace MTHFR. Vyšetření trombofilních stavů mohlo být provedeno nejen při iniciační hospitalizaci, ale kdykoli během studie. Vzhledem k ovlivnění některých parametrů antikoagulancii bylo vyšetření pak provedeno po ukončení antikoagulační léčby.

Při EKG vyšetření vstupním i při dalších kontrolách jsme sledovali přítomnost známek akutního či chronického přetížení pravostranných oddílů (QIII-SI-negativní T III, negativní T ve svodech pravého prekordia – V1-3, přítomnost RBBB, rotace srdeční osy horizontálně až doprava, obraz rS V5-6, obraz P pulmonale).

Vstupní echokardiografické vyšetření mohlo být provedeno kdykoli během iniciační hospitalizace – v případě více echokardiografických vyšetření za hospitalizace jsme pro potřeby studie použili první vyšetření. Další echokardiografická vyšetření byla prováděna v rámci kontrol v 6., 12. a 24. měsíci. Vyšetření byla zaměřena ke zhodnocení přítomnosti rozměrů pravostranných oddílů, funkce pravé komory a přítomnosti plicní hypertenze.

Konkrétně jsme sledovali tyto parametry: rozměr pravé komory v diastole měřený z apikální 4dutinové projekce (RVIDd), velikost systolických planárních exkurzí trikuspidálního anulu (TAPSE) jako parametr systolické funkce PK, přítomnost poruch kinetiky volné stěny pravé komory nebo mezikomorového septa, maximální diastolický rozměr pravé síně měřený v apikální 4dutinové projekci (RAD), plocha pravé síně v diastole měřená v apikální 4dutinové projekci (RAA), stupeň regurgitace na trikuspidální chlopni

(TriReg), maximální velikost gradientu regurgitační trysky na trikuspidální chlopni (PGTriReg). Systolický tlak v plicnici (PASP) jsme kalkulovali součtem maximálního regurgitačního gradientu na trikuspidální chlopni a tlaku v pravé síni, který jsme odhadli dle rozměru a respirační variace dolní duté žíly (34). V tabulce 6 je uveden přehled sledovaných echokardiografických parametrů, včetně horní hranice normálních hodnot parametrů.

Tabulka 6. Sledované echokardiografické parametry

Parametr	Normální hodnoty
RVIDd	<33 mm
TAPSE	>20 mm
Poruchy kinetiky PK	Nepřítomny
RAD	<40 mm
RAA	<15 cm ²
TriReg	<2 st
PGTriReg	< 35 mmHg
PASP	<40 mmHg

Vstupní ventilačně – perfuzní vyšetření plic mohlo být provedeno kdykoli v průběhu hospitalizace. Při kontrolách v 6., 12. a 24. měsíc jsme prováděli pouze perfuzní scintigrafické vyšetření. V případě, kdy na předchozím vyšetření byla dokumentována kompletní reperfúze a zároveň nebyla zaznamenána recidiva plicní embolie v mezidobí, nebylo již další scintigrafické vyšetření opakováno. Na perfuzních skenech jsme sledovali přítomnost defektů, jejich počet i rozsah.

7.1.2. Statistická analýza

Ke statistické analýze byl použit software IBM SPSS Statistics 24 (95). Spojité parametry v analýze jsou popsány pomocí známého (vyplněného) N a mediánu doplněného o 5. a 95. percentil. Kategoriální parametry jsou popsány absolutní a relativní četností. Rozdíly hodnot jsou uvedeny pro vstupní echokardiografii oproti echokardiografii v 6., 12. a 24. měsíci. Statistická významnost těchto rozdílů byla testována pomocí Wilcoxonova párového testu. Vztah jednotlivých parametrů při vstupním vyšetření a výskytu defektů v jednotlivých časech je testován pomocí Mannova-Witneyova testu (pro spojité parametry) a Fisherovým exaktním testem (pro kategoriální parametry), hladina významnosti $\alpha = 0,05$.

Pro tvorbu modelu predikčního skóre poruchy reperfuze po plicní embolii bylo modelováno přetrvávání defektů pomocí Coxova modelu proporcionálních rizik. Odhady regresních koeficientů finálního Coxova modelu byly validovány metodou bootstrap s 1000 opakováními pro cenzorovaná data. Proporcionalita rizik byla ověřena v jednotlivých opakováních pomocí Chi-square testu Schoenfeldových reziduí. Pro odhady intervalů spolehlivosti statistik určených bootstrapem bylo využito percentilového rozpětí výsledných odhadů. Perzistence defektů dle rizikových skupin byly modelovány pomocí Kaplan-Meierovy metody. Rozdíly v perzistencích defektů mezi skupinami byly porovnány pomocí log-rank testu. K výpočtům byl využit R-software (96) s balíky „survival“ (97), „boot“ (98).

7.2 Výsledky

7.2.1 Rizikové faktory

Celkem bylo prospektivně zařazeno 85 pacientů, z nich 48 (56,5 %) žen, medián věku činil 60 let. Z rizikových faktorů TEN a CTEPH byly přítomny tyto: pozitivní rodinná anamnéza TEN u 18 (21,2 %) pacientů, hluboká žilní trombóza v osobní anamnéze u 9 (10,6 %), thyreopatie u 6 (7,1 %) pacientů, malignita u 4 (4,7 %) pacientů, hormonální antikoncepci užívalo 9 žen (10,6 %) z celého souboru. Ostatní rizikové faktory TEN a CTEPH se vyskytovaly jen jednotlivě, přítomnost kardiostimulátoru u 1 pacienta a myeloproliferativní onemocnění u 1 pacienta. Žádný pacient neprodělal splenektomii ani neměl zavedenou ventrikuloatriální spojkou po léčbě hydrocefalu. U celkem 26 pacientů (30,6 %) se jednalo o provokovanou plicní embolii. Plicní embolie byla hodnocena jako nízké riziková u 35 (41,2 %), středně riziková u 42 (49,4 %) a vysoce riziková u 8 (9,4 %) nemocných. Vstupní charakteristiky souboru jsou shrnuty v tabulce 7.

Tabulka 7. Vstupní charakteristika pacientů

Demografie		
Muži, N (%)		37 (43,5 %)
Ženy, N (%)		48 (56,5 %)
Věk (roky)	N = 85	60,0 (27,0; 78,0)
BMI (kg/m ²)	N = 82	29,6 (22,3; 38,5)
Anamnéza		
Rodinná anamnéza TEN		18 (21,2 %)
Hluboká žilní trombóza v osobní anamnéze		9 (10,6 %)
Užívání HAK		9 (10,6 %)
Thyreopatie		6 (7,1 %)
Aktivní malignita		4 (4,7 %)
Přítomnost kardiostimulátoru		1 (1,2 %)
Myeloproliferativní onemocnění		1 (1,2 %)
Plicní embolie	Provokovaná	26 (30,6 %)
	Neprovokovaná	59 (69,4 %)
Plicní embolie	Vysoké riziko	8 (9,4 %)
	Střední riziko	42 (49,4 %)
	Nízké riziko	35 (41,2 %)

Spojité parametry jsou popsány známým N, mediánem (5. a 95. percentilem). Kategoriální parametry jsou popsány absolutní (relativní) četností.

7.2.2 Vstupní laboratorní vyšetření

Abnormální hodnoty CRP se vykytly u 70 z 82 (85,1 %), abnormální hodnoty troponinu u 48 ze 79 (60,8 %) pacientů, abnormální hodnoty hemoglobinu u 4 z 85 (4,7 %) a D dimerů u 74 z 75 (98,7 %) pacientů. Vybrané laboratorní parametry jsou shrnuty v tabulce 8.

Tabulka 8. Charakteristika souboru – vstupní laboratorní vyšetření

Laboratorní parametr	Referenční rozmezí	Počet pacientů	Medián (5.; 95. percentil)	Počet pacientů s abnormálními hodnotami
CRP (g/l)	0-5	82	24,5 (6,0; 118,0)	78 (95,1 %)
Troponin (μg/l)	0,00-0,03	79	0,1 (0,0; 2,3)	48 (60,8 %)
Hb (g/l)	120-160	85	139,0 (119,0; 160,0)	11 (12,9 %)
Trombocyty (10 ⁹ /ml)	150-400	85	209,0 (126,0; 352,0)	0 (0 %)
D-dimery (mg/l)	≤ 500	75	2 050,0 (4,1; 8 840,0)	74 (98,7 %)

Spojité parametry jsou popsány známým N, mediánem (5. a 95. percentilem). KATEGORIÁLNÍ parametry jsou popsány absolutní (relativní) četností.

7.2.3. Trombofilie a genetika

Odběry krve na trombofilní stavy a genetické vyšetření trombofilií byly provedeny jen u menšiny pacientů, proto jsou výsledky obtížně interpretovatelné. Častěji s v našem souboru vyskytly mírně zvýšené hodnoty homocysteinu – u 15 z 22 (68,2 %), koagulačního faktoru VIII – u 13 z 24 (54,2 %) a von Willebrandova faktoru u 8 ze 13 (61,5 %) pacientů.

Z genetických vyšetření byla nejčastěji zachycena mutace MTHFR C667T – u 14 z 22 (63,6 %) pacientů, s čímž nejspíše souvisí i mírně zvýšená hladina homocysteinu v našem souboru. Výsledky odběrů trombofilních faktorů a genetiky jsou shrnuty v tabulce 9.

Tabulka 9. Trombofilie a genetika

Laboratorní parametr	Referenční rozmezí	Počet pacientů	Počet pacientů s abnormálními hodnotami
Fibrinogen (g/l)	1,8-4,2	37	8 (21,6 %)
AT III (%)	80-120 %	19	2 (10,5 %)
Homocystein (umol/l)	5-15	22	15 (68,2 %)
Protein C (%)	70-130 % n.h.	16	7 (43,8 %)
Protein S (%)	70-130 % n.h.	12	3 (25 %)
F VIII (%)	50-150 % n.h.	24	13 (54,2 %)
F VII (%)	50-150 % n.h.	2	0 (0 %)
vWF (%)	50-150 % n.h.	13	8 (61,5 %)
APA IgG	Negativní	10	0 (0 %)
APA IgM	Negativní	10	0 (0 %)
Lupus antikoagulans	Negativní	10	1 (10 %)
FV Leiden	Negativní	28	3 (10,7 %)
MTHFR C667T	Negativní	22	14 (63,6 %)
MTHFR A1298T	Negativní	21	5 (23,8 %)

Spojité parametry jsou popsány známým N, mediánem (5. a 95. percentilem). Kategoriální parametry jsou popsány absolutní (relativní) četností.

7.2.4. Vstupní EKG

Alespoň jedna EKG známka pravostranného přetížení (QIII-SI-TIII, negativní T ve svodech pravého prekordia – V1-3, přítomnost RBBB, rotace srdeční osy horizontálně až doprava, obraz rS V5-6, obraz P pulmonale) byla přítomna u 33 z 85 (38,9 %) pacientů.

7.2.5. Vstupní echokardiografie

Echokardiografické vyšetření mohlo být provedeno kdykoli v průběhu iniciální hospitalizace. V případě více provedených vyšetření bylo pro účely naší studie použito první z nich. Echokardiografické vyšetření bylo provedeno u všech 85 pacientů, avšak ne vždy byly změřeny všechny sledované parametry. Dilatace pravé komory nad 33 mm byla přítomna u 45 z 83 (54,2 %) pacientů, porucha systolické funkce PK (TAPSE <20 mm) u 34 z 61 (55,7 %). Abnormální parametr, který se vyskytl s nejvyšší četností, byla dilatace plochy pravé síně nad 15 cm² – celkem u 24 z 34 pacientů (70,6 %). Echokardiografické známky plicní hypertenze (definované jako odhadovaný PASP >40 mmHg) byly přítomny u 33 z 67 pacientů (49,2 %). Souhrn echokardiografických parametrů vstupního vyšetření je zobrazen v tabulce 10.

Tabulka 10. Vstupní echokardiografické vyšetření

Echokardiografický parametr	Referenční rozmezí	Počet pacientů	Medián (5.; 95. percentil)	Počet pacientů s abnormálními hodnotami
RVIDd (mm)	<33	83	34,0 (26,0; 47,0)	45 (54,2 %)
TAPSE (mm)	>20	61	19,0 (15,0; 30,0)	34 (55,7 %)
Poruchy kinetiky PK	Nepřítomny	81		43 (53,1 %)
RAD (mm)	<40	42	44,0 (29,0; 53,0)	26 (59,1 %)
RAA (cm ²)	<15	34	18,1 (9,6; 37,0)	24 (70,6 %)
TriReg (stupeň)	<2	78	2,0 (1,0; 3,5)	52 (66,7 %)
PGTriReg (mmHg)	<5	67	34,0 (10,0; 56,0)	24 (35,8 %)
PASP (mmHg)	<40	67	40,0 (15,0; 65,0)	33 (49,2 %)

Spojité parametry jsou popsány známým N, mediánem (5. a 95. percentilem). Kategorické parametry jsou popsány absolutní (relativní) četností

7.2.6. Vstupní plicní scintigrafie

Ventilačně perfuzní scintigrafie plic mohla být provedena kdykoli v průběhu hospitalizace. Celkem byla provedena vstupní scintigrafie u 84 pacientů. Protože u části pacientů, kdy plicní embolie byla diagnostikována CT angiografií plic, byla doplněna scintigrafie až ke konci hospitalizace, byl u 18 (21,4 %) pacientů nález bez zachycených perfuzních defektů i při jasných nálezech tromboembolů při CT vyšetření. Předpokládáme, že se jednalo o pacienty s časnou reperfuzí. U zbylých pacientů – 66 (78,6 %) – byly perfuzní defekty přítomny v počtu 1-9. Počet pacientů s jednotlivým počtem perfuzních defektů je zobrazen v tabulce 11.

Tabulka 11. Vstupní scintigrafie plicní – počet perfuzních defektů

Počet perfuzních defektů	Počet pacientů
1	10 (15,2 %)
2	19 (28,8 %)
3	9 (13,6 %)
4	9 (13,6 %)
5	9 (13,6 %)
6	4 (6,1 %)
7	1 (1,5 %)
8	1 (1,5 %)
9	1 (1,5 %)
<i>Neznámo</i>	3 (4,5 %)
Celkem	66 (78,6 %)

Kategoriální parametry jsou popsány absolutní (relativní) četností

7.2.7. Vstupní léčba

Systémová trombolýza byla podána ve 14 případech (16,5 %), zbytek pacientů byl během hospitalizace léčen jen antikoagulační léčbou. Jednotlivé antikoagulační modalitty použité u pacientů ve studii jsou uvedeny v tabulce 12.

Tabulka 12. Léčba během iniciační hospitalizace

Vstupní léčba	Počet pacientů
Systémová trombolýza v úvodu	14 (16,5 %)
Jen antikoagulace	71 (73,5 %)
Léčba při propuštění	
Heparin/LMWH	6 (100,0 %)
Warfarin	60 (70,6 %)
Rivaroxaban	5 (5,9 %)
Studie Hokusai (edoxaban/warfarin)	14 (16,5 %)

Kategoriální parametry jsou popsány absolutní (relativní) četností

7.2.8. Mortalita a další nežádoucí klinické příhody

Z původního počtu 85 pacientů absolvovalo kontrolu v 6. měsíci 79 pacientů, ve 12. měsíci 77 pacientů a ve 24. měsíci 75 pacientů. V průběhu sledování zemřelo 5 pacientů (jeden během iniciační hospitalizace, jeden před 6. měsícem a 3 mezi 12. a 24. měsícem). V jednom případě byl ztracen kontakt s nemocným. Ve čtyřech případech byl možný jen telefonický kontakt s ověřením klinických ukazatelů (recidiva TEN, krvácení a rehospitalizace).

V průběhu sledování došlo k recidivě tromboembolické nemoci u 7 (8,2 %) pacientů, z toho u 5 mezi kontrolou ve 12. a 24. měsíci – tedy již po ukončení antikoagulační léčby. Naopak ke krvácení došlo u 9 pacientů (10,7 %). Během celého sledování bylo rehospitalizováno 23 (27,1 %) pacientů. Kumulativní souhrn nežádoucích klinických příhod v jednotlivých kontrolách je uveden v tabulce 13.

Tabulka 13. Kumulativní mortalita, recidiva TEN, krvácení a rehospitalizace během jednotlivých kontrol

Mortalita				Recidiva plicní embolie			
	Neznámo	Ano	Ne		Neznámo	Ano	Ne
Vstup	0 (0,0 %)	1 (1,2 %)	84 (98,8 %)				
6. měsíc	1 (1,2 %)	2 (2,4 %)	82 (96,5 %)	6. měsíc	3 (3,5 %)	0 (0,0 %)	82 (96,5 %)
12. měsíc	1 (1,2 %)	2 (2,4 %)	82 (96,5 %)	12. měsíc	3 (3,5 %)	2 (2,4 %)	80 (94,1 %)
24. měsíc	1 (1,2 %)	5 (5,9 %)	79 (92,9 %)	24. měsíc	7 (8,2 %)	7 (8,2 %)	71 (83,5 %)
Krvácení				Rehospitalizace			
	Neznámo	Ano	Ne		Neznámo	Ano	Ne
Vstup				Vstup			
6. měsíc	3 (3,5 %)	7 (8,2 %)	75 (88,2 %)	6. měsíc	3 (3,5 %)	7 (8,2 %)	75 (88,2 %)
12. měsíc	3 (3,5 %)	8 (9,4 %)	74 (87,1 %)	12. měsíc	3 (3,5 %)	16 (18,8 %)	66 (77,6 %)
24. měsíc	7 (8,2 %)	9 (10,6 %)	69 (81,2 %)	24. měsíc	7 (8,2 %)	23 (27,1 %)	55 (64,7 %)

Kategoriální parametry jsou popsány absolutní (relativní) četností

7.2.9. Funkční stav

V průběhu sledování byli pacienti v dobrém funkčním stavu – průměr NYHA třídy byl ve sledovaném souboru v 6. měsíci 1,5, ve 12. a 24. měsíci 1,4. Jen 6 (7,6 %) pacientů v 6. měsíci a 5 pacientů ve 12. a 24. měsíci (6,5 resp. 6,7 %) bylo ve funkční třídě 3, žádný pacient nebyl ve funkční třídě 4 – viz tabulka 14.

Tabulka 14. Funkční stav pacientů

NYHA třída					
	1	2	3	4	Průměrná NYHA třída
Vstup					
6. měsíc	44 (55,7 %)	29 (36,7 %)	6 (7,6 %)	0	1,5
12. měsíc	53 (68,8 %)	19 (27,7 %)	5 (6,5 %)	0	1,4
24. měsíc	48 (64,0 %)	22 (29,3 %)	5 (6,7 %)	0	1,4

Kategoriální parametry jsou popsány absolutní (relativní) četností. Spojité parametry jsou popsány průměrem.

7.2.10. Chronická léčba

V 6. měsíci bylo léčeno antikoagulancii 76 ze 79 pacientů (96,2 %), z toho 57 pacientů warfarinem, 5 rivaroxabanem, 2 nízkomolekulárním heparinem a 14 pacientů bylo zařazeno ve studii Hokusai. Ve 12 měsíci bylo antikoagulováno 55 ze 77 pacientů (71,4 %) a ve 24. měsíci 27 ze 75 pacientů (36,0 %). Počet antikoagulovaných pacientů při jednotlivých kontrolách je uveden v tabulce 15.

Tabulka 15. Počty antikoagulovaných pacientů v jednotlivých časových bodech

	Antikoagulováno
Vstup	85 (100 %)
6. měsíc	76 (96,2 %)
12. měsíc	55 (71,4 %)
24. měsíc	27 (36,0 %)

Kategoriální parametry jsou popsány absolutní (relativní) četností

Z pacientů léčených warfarinem bylo účinně antikoagulováno (alespoň 75 % hodnot INR >2) v 6. měsíci pouze 29 z 57 (50,9 %), ve 12. měsíci 25 ze 44 pacientů (56,8 %) a ve 24. měsíci bylo účinně antikoagulováno 16 z 18 pacientů (88,9 %). Viz tabulka 16.

Tabulka 16. Účinnost léčby warfarinem v časových bodech

	Celkem warfarinizovaných	Účinná antikoagulace	Neúčinná antikoagulace
Vstup	60		
6. měsíc	57	29 (50,9 %)	28 (49,1 %)
12. měsíc	44	25 (56,8 %)	19 (43,2 %)
24. měsíc	18	16 (88,9 %)	2 (11,1 %)

Kategoriální parametry jsou popsány absolutní (relativní) četností

7.2.11. Echokardiografické sledování

Většina echokardiografických parametrů byla při vstupním vyšetření abnormální (viz tabulka 10). Při echokardiografických vyšetřeních v 6. měsíci došlo k signifikantnímu zlepšení většiny echokardiografických parametrů – oproti vstupnímu vyšetření se zmenšily diastolické rozměry pravé komory v průměru o 2,0 mm, pravé síně o 3,0 mm, zlepšila se funkce pravé komory měřená parametrem TAPSE o 6 mm, došlo ke snížení závažnosti trikuspidální regurgitace o 0,5 stupně. Rovněž došlo ke snížení gradientu trikuspidální regurgitace v průměru o 6,0 mmHg a snížení systolického tlaku v plicnici o 7,0 mmHg. Při kontrolách ve 12. měsíci se již hodnoty rozměrů pravostranných oddílů signifikantně nezmenšovaly, došlo však k dalšímu signifikantnímu snížení regurgitačního gradientu na trikuspidální chlopni a systolickému tlaku v plicnici od dalších 5 mmHg, ve 24. měsíci již nedošlo ke snížení rozměrů pravostranných oddílů ani ani poklesu hodnot tlaku v plicnici – viz tabulky 17 a 18 a graf 1 a 2.

Tabulka 17. Echokardiografické parametry v časových bodech

	6. měsíc		12. měsíc		24. měsíc	
RVIDd (mm)	N = 79	32,0 (24,0; 42,0)	N = 76	31,0 (24,0; 41,0)	N = 74	32,0 (23,0; 41,0)
TAPSE (mm)	N = 76	26,0 (19,0; 36,0)	N = 75	26,0 (19,0; 34,0)	N = 74	26,0 (18,0; 35,0)
Poruchy kinetiky PK (přítomny)	N = 10		N = 9		N = 12	
RAD (mm)	N = 74	40,0 (30,0; 54,0)	N = 76	40,0 (30,0; 57,0)	N = 74	39,0 (27,0; 51,0)
RAA (cm ²)	N = 67	15,5 (11,6; 23,4)	N = 74	16,0 (10,0; 29,0)	N = 71	15,9 (10,5; 23,5)
TriReg (stupeň)	N = 78	1,0 (1,0; 2,5)	N = 76	1,0 (0,0; 2,5)	N = 71	1,0 (1,0; 2,5)
PGTriReg (mmHg)	N = 75	22,0 (10,0; 38,0)	N = 68	17,0 (8,0; 42,0)	N = 65	18,0 (8,0; 37,0)
PASP (mmHg)	N = 75	29,0 (12,0; 43,0)	N = 68	24,0 (13,0; 47,0)	N = 66	24,0 (12,0; 46,5)

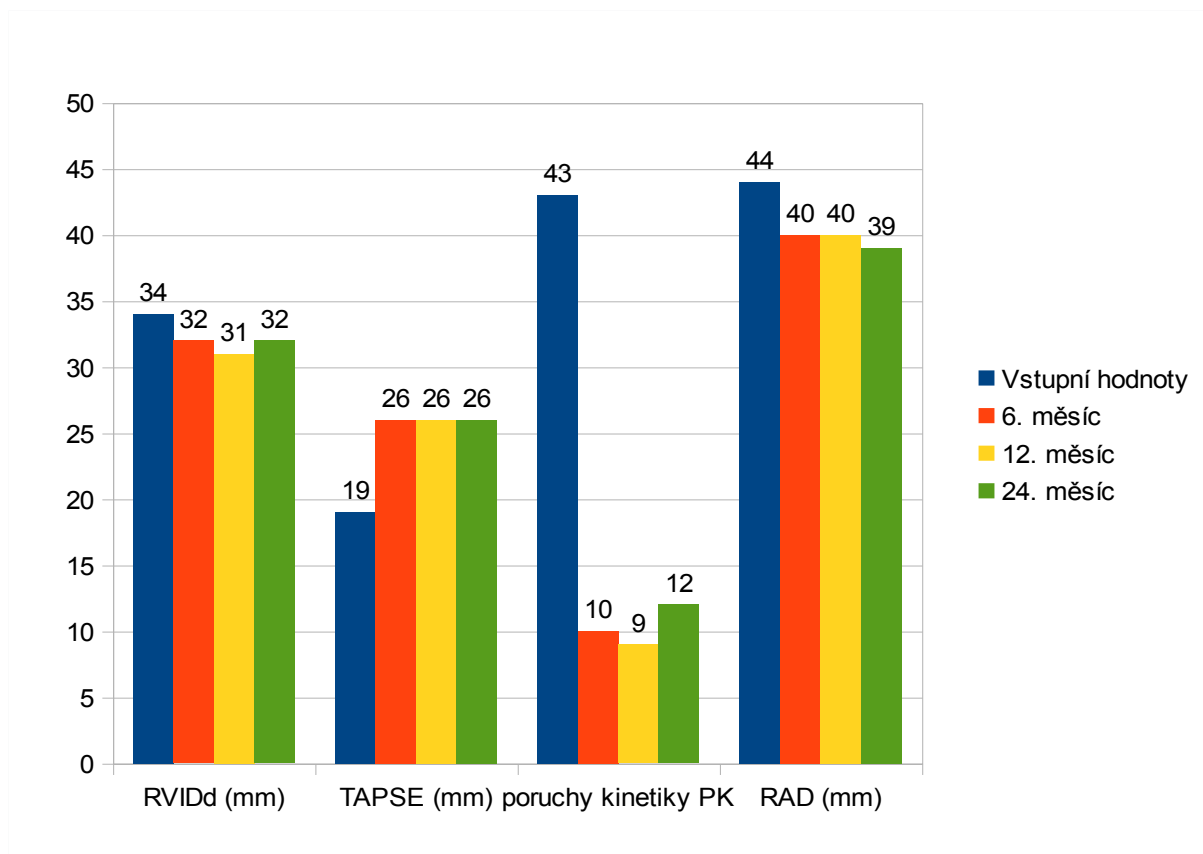
Spojité parametry jsou popsány známým N, mediánem (5. a 95. percentilem).

Tabulka 18. Změna echokardiografických parametrů během sledování (vztaženo ke vstupnímu echokardiografickému vyšetření)

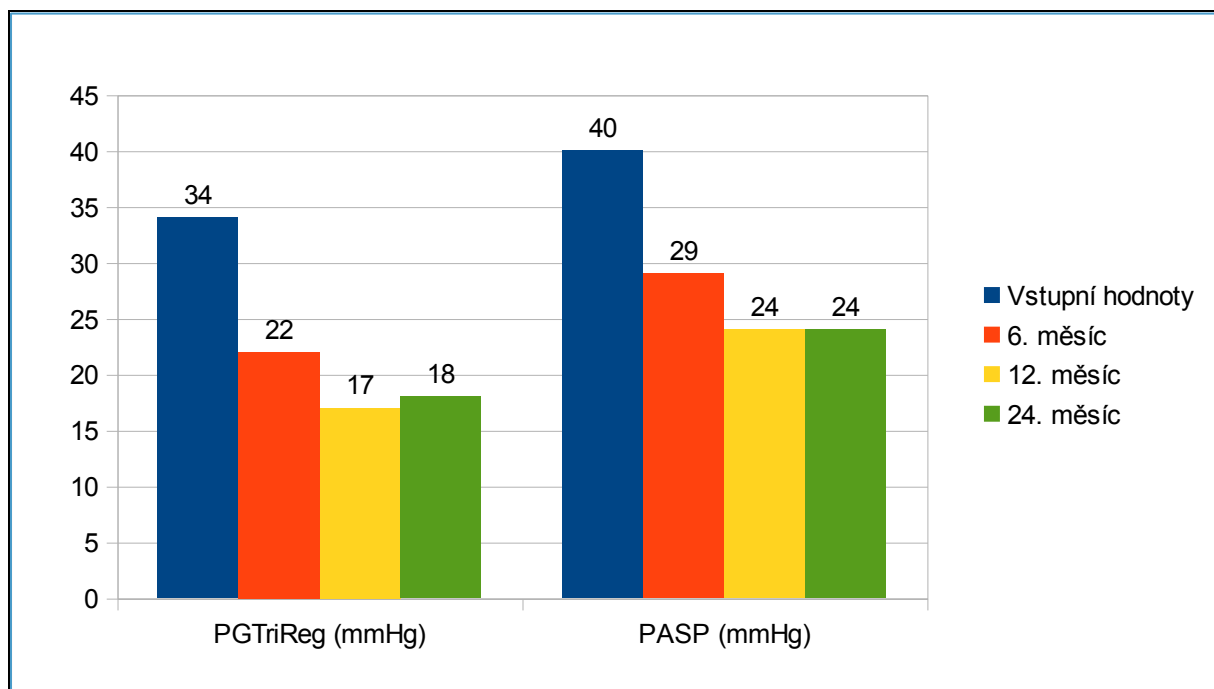
	6. měsíc		12. měsíc		24. měsíc	
RVIDd (mm)	N = 78	-2,0 (-14,0; 6,0)***	N = 75	-3,0 (-14,0; 4,0)***	N = 73	-2,0 (-13,0; 6,0)**
TAPSE (mm)	N = 54	6,0 (-9,0; 20,0)***	N = 55	6,0 (-5,0; 16,0)***	N = 54	7,0 (-4,0; 18,0)***
Poruchy kinetiky PK		N = 33***		N = 34***		N = 32***
RAD (mm)	N = 39	-3,0 (-16,0; 18,0)*	N = 40	-4,0 (-18,0; 19,0)**	N = 38	-3,5 (-16,0; 8,0)**
RAA (cm ²)	N = 26	-1,0 (-22,6; 8,0)	N = 31	-1,5 (-27,0; 8,2)	N = 29	-2,6 (-26,0; 2,0)**
TriReg (stupeň)	N = 72	-0,5 (-2,0; 1,0)***	N = 70	-0,5 (-2,0; 0,5)***	N = 68	-0,5 (-2,0; 1,0)***
PGTriReg (mmHg)	N = 61	-6,0 (-31,0; 11,0)***	N = 57	-10,0 (-36,0; 9,0)***	N = 52	-12,5 (-35,9; 12,0)***
PASP (mmHg)	N = 61	-7,0 (-35,0; 12,0)***	N = 56	-14,0 (-40,0; 9,0)***	N = 53	-14,0 (-40,0; 7,0)***

Spojité parametry jsou popsány známým N, mediánem (5. a 95. percentilem). Změna daného parametru je analyzována pouze pro pacienty se známou hodnotou parametru v obou časech.* P-hodnota Wilcoxonova párového testu < 0,05. ** P-hodnota Wilcoxonova párového testu < 0,01.*** P-hodnota Wilcoxonova párového testu < 0,001.

Graf 1. Změny echokardiografických parametrů během sledování



Graf 2. Změny echokardiografických parametrů během sledování



7.2.12. Scintigrafické sledování

Scintigrafické vyšetření bylo provedeno během iniciační hospitalizace u 84, v 6. měsíci u 63, ve 12. měsíci u 31 a ve 24. měsíci u 29 pacientů. Dle protokolu studie byla scintigrafie z důvodu snížení radiační zátěže provedena při kontrole pouze tehdy, pokud při minulé kontrole byly na scintigrafii přítomny perfuzní defekty, nebo pokud byla klinická recidiva plicní embolie. U ostatních pacientů jsme předpokládali, že pokud již jednou ke kompletní reperfuzi došlo, tato dále přetrvává a není nutné scintigrafické vyšetření opakovat. Tyto pacienty jsme pak hodnotili pro další kontroly jako pacienty s trvajícím reperfuzí – bez defektů.

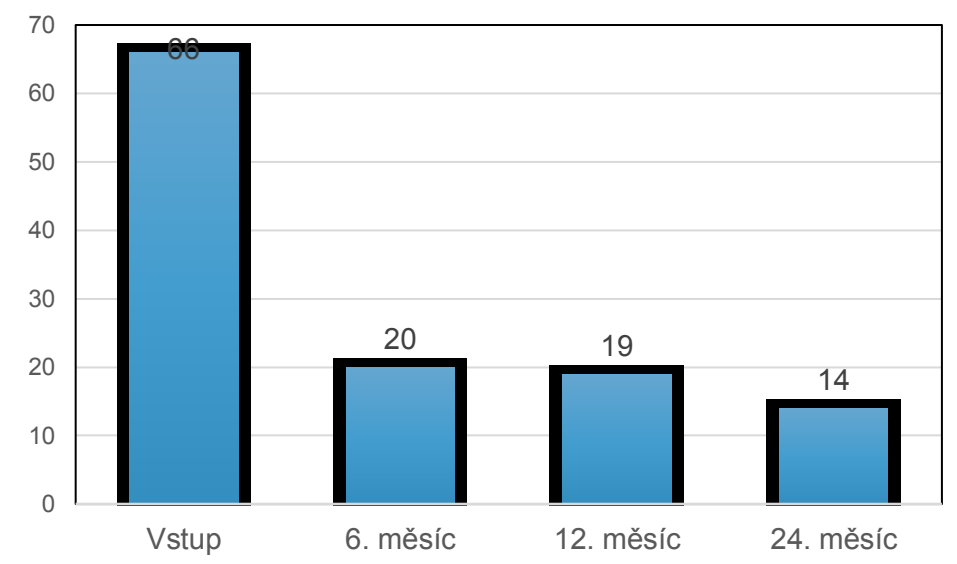
Při kontrolních scintigrafických vyšetřeních byla u většiny pacientů prokázána kompletní reperfuze – v 6. měsíci přetrvávaly poruchy perfuze pouze u 20 (25,3 %) pacientů, ve 12. měsíci u 19 (24,7 %) a ve 24. měsíci u 14 (18,7 %) z celkového počtu pacientů v dané kontrole. Během 24. měsíčního sledování bylo tedy dosaženo kompletní reperfuze u 81,3 % kontrolovaných pacientů. Rovněž celkový počet perfuzních defektů klesl ze vstupních 204 na 47 v 6. měsíci, na 41 ve 12. měsíci a na 36 v 24. měsíci. Detaily jsou v tabulkách 19 a 20 a v grafech 3 a 4.

Tabulka 19. Perfúzní defekty v časových bodech

	Vstup	6. měsíc	12. měsíc	24. měsíc
Celkem sledovaných pacientů	85	79	77	75
Celkem pacientů s provedeným scintigrafickým vyšetřením	84	63	31	29
Počet pacientů s defekty	66 (78,6 %)	20 (25,3 %)	19 (24,7 %)	14 (18,7 %)
Předpokládaný počet pacientů s kompletní reperfuzí	19 (21,4 %)	59 (74,7 %)	58 (75,3 %)	61 (81,3 %)

Kategoriální parametry jsou popsány absolutní (relativní) četností. Relativní četnosti jsou kalkulovány z vyplněných dat.

Graf 3. Počet pacientů s perfúzními defekty v časových bodech

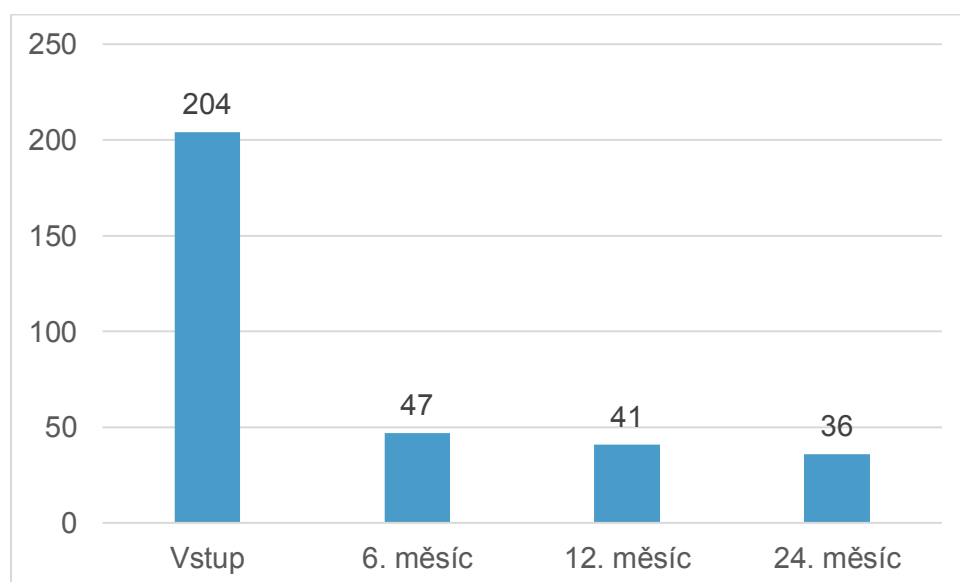


Tabulka 20. Počet perfuzních defektů v časových bodech

Počet defektů	Vstup	6. měsíc	12. měsíc	24. měsíc
1	10 (15,2 %)	5 (25,0 %)	6 (31,6 %)	4 (28,6 %)
2	19 (28,8 %)	8 (40,0 %)	8 (42,1 %)	4 (28,6 %)
3	9 (13,6 %)	4 (20,0 %)	3 (15,8 %)	2 (14,3 %)
4	9 (13,6 %)	1 (5,0 %)	-	2 (14,3 %)
5	9 (13,6 %)	2 (10,0 %)	2 (10,5 %)	2 (14,3 %)
6	4 (6,1 %)	-	-	-
7	1 (1,5 %)	-	-	-
8	1 (1,5 %)	-	-	-
9	1 (1,5 %)	-	-	-
Neznámo	3 (4,5 %)	-	-	-
Celkem defektů	204	47	41	36

Kategoriální parametry jsou popsány absolutní (relativní) četností.

Graf 4. Počet perfuzních defektů v časových bodech



7.2.13. Chronická tromboembolická plicní hypertenze

Celkem u 3 pacientů (3,5 %) perzistovaly ve 24. měsíci defekty perfuze na scintigrafii a zároveň byly při echokardiografickém vyšetření známky plicní hypertenze. Velmi pravděpodobně se jedná o pacienty s CTEPH. Ověření pomocí invazivních metod (pravostranná srdeční katetrizace, plicní angiografie) pacienti odmítli (2 pro celkově špatný klinický stav a obtížnou mobilitu, jeden pro absenci symptomů). Všem těmto pacientům s pravděpodobnou CTEPH byla doporučena trvalá antikoagulace.

Z rizikových faktorů TEN a CTEPH byla u dvou z těchto pacientů přítomna anamnéza hluboké žilní trombózy, je tedy pravděpodobné, že již u nich v minulosti proběhla asymptomatická plicní embolie. Tomu odpovídají i vysoké hodnoty tlaků v plicnici při vstupním echokardiografickém vyšetření. Z dalších klinických rizikových faktorů byla u jedné pacientky přítomna hypotyreóza. Z laboratorních trombofilních parametrů byla u jednoho pacienta přítomna zvýšená hodnota F VIII, jeden pacient měl heterozygotní mutaci MTHFR C667T. Rovněž je patrné, že u žádného z těchto pacientů nedošlo ani ke zmenšení rozsahu perfuzních defektů během celého 24měsíčního sledování. Bližší charakteristika pacientů s CTEPH je shrnuta v tabulkách 21 a 22.

Tabulka 21. Charakteristiky pacientů s CTEPH

Číslo pacienta	1	2	3
Pohlaví	žena	muž	žena
Věk (roky)	78	34	69
Rizikové faktory PE/CTEPH	DVT v anamnéze, tyreopatie	DVT v anamnéze	ne
Recidiva TEN v mezidobí	ne	ne	ne
Klinická závažnost PE	střední riziko	vysoké riziko	střední riziko
Provokovaná PE	ne	ano	ne
Troponin I (μg/l)	0,098	0,09	2,26
Hb (g/l)	139	163	145
Laboratorní trombofilie	Heterozygot MTHFR	zvýšení F VIII	ne
Počet defektů na vstupní scintigrafii	4	5	2
Rozsah PE na CTAG	PE do všech lobárních větví	PE do hlavních větví plicnice	neprovedeno
Trombolýza	ne	ano	ne
Recidiva TEN v mezidobí	ne	ne	ne
Počet defektů na scintigrafii ve 24 měsíci	4	5	2
Funkční stav – NYHA ve 24 měsíci	2	1	3

Tabulka 22. Charakteristiky pacientů s CTEPH – echo vstupní a ve 24. měsíci

Číslo pacienta	1	2	3
Vstupní echo			
RVIDd (mm)	47	54	27
TAPSE (mm)	16		
Poruchy kinetiky PK	ano	ano	ne
PASP (mmHg)	80	65	68
Echo 24. měsíc			
RVIDd (mm)	41	35	31
TAPSE (mm)	23	32	23
Poruchy kinetiky PK	ano	ne	ano
PASP (mmHg)	45	46,5	55

7.2.14. Srovnání pacientů s reperfuzí a bez reperfuze po plicní embolii

K zodpovězení našich hypotéz jsme v jednotlivých kontrolách (vstupně, 6.měsíc, 12. měsíc a 24. měsíc) rozdělili náš soubor na skupinu pacientů s reperfuzí plicního řečiště na scintigramu a skupinu pacientů bez reperfuze (tedy s přítomnými perfuzními defekty). Obě dvě tyto skupiny jsme pak porovnávali v jednotlivých klinických, laboratorních a echokardiografických parametrech.

7.2.14.1. Vstupní vyšetření

Při vstupním vyšetření byly přítomny defekty perfuze u 66 pacientů. Tato skupina se signifikantně nelišila od skupiny bez přítomných perfuzních defektů perfuze (tedy od pacientů s časnou reperfuzí) v žádném sledovaném klinickém, laboratorním ani echokardiografickém parametru. Rovněž nebyl rozdíl mezi oběma skupinami ve způsobu léčby ani v klinické závažnosti plicní embolie - viz tabulky 23 a 24.

Tabulka 23. Vztah perfuzních defektů na vstupu a vstupních charakteristik pacientů

Perfuzní defekty na vstupu					
	Ne (N = 19)		Ano (N = 66)		P-hodnota
Demografie + Anamnéza					
Věk (roky)	N = 19	61,5 (18,0; 76,0)	N = 66	57,5 (27,0; 79,0)	0,506
Ženy, N (%)		8 (44,4 %)		39 (59,1 %)	0,295
BMI (kg/m ²)	N = 17	29,1 (23,0; 50,9)	N = 64	29,7 (21,0; 38,5)	0,693
TEN, N (%)		4 (22,2 %)		14 (21,2 %)	0,999
DVT, N (%)		2 (11,1 %)		7 (10,6 %)	0,999
Rizikovost PE	Vysoká	2 (11,1 %)		6 (9,1 %)	0,310
	Střední	6 (33,3 %)		35 (53,0 %)	
	Nízká	10 (55,6 %)		25 (37,9 %)	
Provokovaná PE		5 (27,8 %)		21 (31,8 %)	0,999

Spojité parametry jsou popsány známým N, mediánem (5. a 95. percentilem). Rozdíly jsou testovány pomocí Mannova-Whitneyova testu. Kategoriální parametry jsou popsány absolutní (relativní) četností. Relativní četnost je kalkulována pouze ze známých dat. Rozdíly jsou testovány pomocí Fisherova exaktního testu.

Tabulka 24. Vztah perfuzních defektů na vstupu a vstupních charakteristik pacientů

Perfuzní defekty na vstupu					
	Ne (N = 19)		Ano (N = 66)		P-hodnota
Laboratoř					
CRP (g/l)	N = 17	16,0 (0,7; 107,0)	N = 64	26,5 (6,4; 137,0)	0,186
Troponin (μg/l)	N = 17	0,1 (0,0; 0,8)	N = 61	0,0 (0,0; 2,3)	0,678
Hb (g/l)	N = 18	140,5 (121,0; 172,0)	N = 66	136,5 (119,0; 158,0)	0,115
Trombocyty (10 ⁹ /ml)	N = 18	207,0 (126,0; 291,0)	N = 66	208,5 (118,0; 367,0)	0,789
D-dimery (mg/l)	N = 16	1 557,5 (2,8; 7 894,0)	N = 58	2 099,0 (4,1; 9 291,0)	0,431
ECHO - vstupní					
RVIDd (mm)	N = 17	34,0 (27,0; 47,0)	N = 65	35,0 (25,0; 47,0)	0,705
TAPSE (mm)	N = 14	20,0 (15,0; 32,0)	N = 46	18,5 (14,0; 30,0)	0,145
RAD (mm)	N = 9	40,0 (32,0; 48,0)	N = 33	45,0 (28,0; 58,0)	0,110
RAA (cm ²)	N = 6	16,0 (13,0; 28,5)	N = 28	18,6 (9,6; 37,0)	0,635
TriReg (stupeň)	N = 16	1,8 (0,0; 3,5)	N = 61	2,0 (1,0; 3,5)	0,143
PGTriReg (mmHg)	N = 14	25,5 (15,0; 54,0)	N = 52	34,0 (10,0; 65,0)	0,218
PASP (mmHg)	N = 13	35,0 (22,0; 64,0)	N = 53	44,0 (15,0; 68,0)	0,498
Léčba					
TL, N (%)		3 (16,7 %)		10 (15,2 %)	0,999
Warfarin, N (%)		14 (82,4 %)		45 (84,9 %)	0,999

Spojité parametry jsou popsány známým N, mediánem (5. a 95. percentilem). Rozdíly jsou testovány pomocí Mannova-Whitneyova testu. Kategoriální parametry jsou popsány absolutní (relativní) četností. Relativní četnost je kalkulována pouze ze známých dat. Rozdíly jsou testovány pomocí Fisherova exaktního testu.

7.2.14.2. Vyšetření v 6. měsíci

Při vyšetření v 6. měsíci mělo defekty perfuze 20 pacientů ze 79 (25,3 %). Tato skupina se signifikantně lišila od skupiny bez přítomných perfuzních defektů perfuze (59 pacientů) ve dvou sledovaných parametrech vstupního vyšetření – pacienti byli obéznější – BMI 30,8 vs 28,3 kg/m² a měli vyšší hladinu hemoglobinu – 143,0 vs 136,0 g/l. V dalších klinických, laboratorních a echokardiografických parametrech vstupního echokardiografického vyšetření se skupiny nelišily.

Obě skupiny se také statisticky významně nelišily ve funkční zdatnosti hodnocené NYHA třídou, v hodnotě D-dimerů, ani v typu nebo účinnosti antikoagulační léčby. Z echokardiografických parametrů byl u pacientů s přetrvávajícími defekty patrný mírně větší rozměr pravé komory (33,5 vs 31 mm). Celkové srovnání jednotlivých parametrů obou skupin je shrnuto v tabulkách 25, 26 a 27.

Tabulka 25. Vztah perfuzních defektů v 6. měsíci a vstupních charakteristik pacientů

Perfuzní defekty v 6. měsíci					
	Ne (N=59)		Ano (N = 20)		P-hodnota
Demografie + Anamnéza					
Věk (roky)	N = 57	55,0 (27,0; 79,0)	N = 20	62,0 (27,5; 77,5)	0,111
Ženy, N (%)		33 (57,9 %)		10 (50,0 %)	0,606
BMI (kg/m²)	N = 55	28,3 (20,8; 35,5)	N = 19	30,8 (24,8; 45,2)	0,006
TEN, N (%)		13 (22,8 %)		5 (25,0 %)	0,999
DVT, N (%)		5 (8,8 %)		4 (20,0 %)	0,227
Rizikovitost PE	Vysoká	5 (8,8 %)		2 (10,0 %)	0,255
	Střední	23 (40,4 %)		12 (60,0 %)	
	Nízká	29 (50,9 %)		6 (30,0 %)	

Spojité parametry jsou popsány známým N, mediánem (5. a 95. percentilem). Rozdíly jsou testovány pomocí Mannova-Whitneyova testu. Kategoriální parametry jsou popsány absolutní (relativní) četností. Relativní četnost je kalkulována pouze ze známých dat. Rozdíly jsou testovány pomocí Fisherova exaktního testu. Parametry se statisticky významnými rozdíly jsou zvýrazněny tučně.

Tabulka 26. Vztah perfuzních defektů v 6. měsíci a vstupních charakteristik pacientů

Perfuzní defekty v 6. měsíci					
	Ne (N=59)		Ano (N = 20)		P- hodnota
Laboratoř - vstupní					
CRP (g/l)	N = 56	23,7 (3,2; 137,0)	N = 20	27,7 (6,2; 143,5)	0,892
Troponin (µg/l)	N = 52	0,0 (0,0; 0,9)	N = 19	0,1 (0,0; 2,3)	0,205
Hb (g/l)	N = 57	136,0 (118,0; 159,0)	N = 20	143,0 (120,0; 168,0)	0,012
Trombocyty (10 ⁹ /ml)	N = 57	215,0 (115,0; 370,0)	N = 20	202,0 (128,0; 325,5)	0,234
D-dimery (mg/l)	N = 53	1 649,0 (4,1; 7 306,0)	N = 15	2 580,0 (1,0; 9 820,0)	0,070
ECHO - vstupní					
RVIDd (mm)	N = 56	35,0 (23,0; 45,0)	N = 20	34,0 (29,0; 50,5)	0,285
TAPSE (mm)	N = 41	19,0 (15,0; 30,0)	N = 15	17,0 (13,0; 33,0)	0,216
RAD (mm)	N = 28	42,5 (30,0; 52,0)	N = 12	44,0 (2,5; 53,0)	0,976
RAA (cm ²)	N = 23	16,5 (11,0; 29,0)	N = 9	22,4 (9,5; 50,0)	0,201
TriReg (stupeň)	N = 54	2,0 (1,0; 3,5)	N = 17	2,0 (1,0; 27,0)	0,911
PGTriReg (mmHg)	N = 44	30,0 (10,0; 54,0)	N = 17	35,0 (10,0; 65,0)	0,246
PASP (mmHg)	N = 44	35,0 (15,0; 57,0)	N = 17	45,0 (15,0; 80,0)	0,081
Léčba					
TL, n(%)		10 (17,5 %)		2 (10,0 %)	0,721
Warfarin, n(%)		40 (83,3 %)		15 (88,2 %)	0,999

Spojité parametry jsou popsány známým N, mediánem (5. a 95. percentilem). Rozdíly jsou testovány pomocí Mannova-Whitneyova testu. Kategoriální parametry jsou popsány absolutní (relativní) četností. Relativní četnost je kalkulována pouze ze známých dat. Rozdíly jsou testovány pomocí Fisherova exaktního testu. Parametry se statisticky významnými rozdíly jsou zvýrazněny tučně.

Tabulka 27. Vztah perfuzních defektů v 6 měsíci a charakteristik pacientů v 6. měsíci

Perfuzní defekty v 6. měsíci					
	Ne (N=59)		Ano (N = 20)		P-hodnota
Funkční třída					
NYHA 1, N (%)		34 (59,6 %)		9 (45,0 %)	0,422
NYHA 2, N (%)		20 (35,1 %)		9 (45,0 %)	
NYHA 3, N (%)		3 (5,3 %)		2 (10,0 %)	
Laboratoř – 6. měsíc					
D-dimery (mg/l)	N = 46	13,5 (0,1; 209,0)	N = 20	4,4 (0,1; 198,0)	0,889
ECHO – 6. měsíc					
RVIDd (mm)	N = 57	31,0 (24,0; 42,0)	N = 20	33,5 (26,0; 42,0)	0,048
TAPSE (mm)	N = 54	26,5 (19,0; 35,0)	N = 20	25,5 (20,0; 37,5)	0,937
RAD (mm)	N = 52	39,5 (30,0; 49,0)	N = 20	41,5 (29,0; 55,5)	0,113
RAA (cm²)	N = 50	15,1 (11,3; 22,0)	N = 16	16,6 (11,6; 26,8)	0,361
TriReg (stupeň)	N = 56	1,0 (1,0; 3,0)	N = 20	1,0 (1,0; 2,3)	0,876
PGTriReg (mmHg)	N = 54	22,0 (10,0; 32,0)	N = 19	23,0 (9,0; 54,0)	0,632
PASP (mmHg)	N = 53	29,0 (13,0; 45,0)	N = 20	30,0 (7,5; 42,0)	0,540
Léčba 6. měsíc					
Účinnost warfarinu <75 %		20 (41,7 %)		7 (38,9 %)	0,999
Účinnost warfarinu >75 %		20 (41,7 %)		8 (44,4 %)	
Studie Hokusai		8 (16,7 %)		3 (16,7 %)	

Spojité parametry jsou popsány známým N, mediánem (5. a 95. percentilem). Rozdíly jsou testovány pomocí Mannova-Whitneyova testu. Kategoriální parametry jsou popsány absolutní (relativní) četností. Relativní četnost je kalkulována pouze ze známých dat. Rozdíly jsou testovány pomocí Fisherova exaktního testu. Parametry se statisticky významnými rozdíly jsou zvýrazněny tučně.

7.2.14.3. Vyšetření ve 12. měsíci

Ve 12. měsíci byly přítomny defekty perfuze 19 ze 77 (24,7 %) pacientů. Tato skupina se opět – podobně jako v 6. měsíci - signifikantně lišila od skupiny 58 pacientů bez přítomných perfuzních defektů perfuze v BMI a hladině hemoglobinu. Pacienti s defekty byli obéznější oproti pacientům bez defektů – BMI 31,1 vs 28,5 kg/m² a měli vyšší hodnotu hemoglobinu - 144,0 g/l oproti skupině bez defektů, kde byla hladina hemoglobinu jen 136,0 g/l. Navíc se ve 12. měsíci tyto skupiny lišily i věkem – pacienti s chybějící reperfuzí byli v průměru starší téměř o 8 let (62,0 vs 54,5 let). V dalších klinických, laboratorních či echokardiografických parametrech iniciační hospitalizace se obě skupiny nelišily.

Z parametrů o vyšetření ve 12. měsíci se obě skupiny statisticky významně nelišily ve funkční zdatnosti, v hodnotě D-dimerů, ani v typu nebo účinnosti antikoagulační léčby. Z echokardiografických parametrů byl patrný trend k většímu rozměru pravé komory a k vyššímu kalkulovanému tlaku v plicnici u pacientů s perzistujícími defekty. Porovnání jednotlivých parametrů obou skupin je shrnuto v tabulkách 28, 29 a 30.

Tabulka 28. Vztah perfuzních defektů ve 12. měsíci a vstupních charakteristik pacientů

Perfuzní defekty ve 12. měsíci					
	Ne (N=58)		Ano (N = 19)		P-hodnota
Demografie + Anamnéza					
Věk (roky)	N = 56	54,5 (27,0; 78,0)	N = 19	62,0 (21,0; 77,0)	0,076
Ženy, N (%)		32 (57,1 %)		9 (47,4 %)	0,595
BMI (kg/m ²)	N = 54	28,5 (21,0; 38,5)	N = 18	31,1 (24,8; 45,2)	0,016
TEN, N (%)		13 (23,2 %)		5 (26,3 %)	0,765
DVT, N (%)		5 (8,9 %)		3 (15,8 %)	0,410
Rizikovost PE	Vysoká	4 (7,1 %)		2 (10,5 %)	0,199
	Střední	25 (44,6 %)		12 (63,2 %)	
	Nízká	27 (48,2 %)		5 (26,3 %)	

Spojité parametry jsou popsány známým N, mediánem (5. a 95. percentilem). Rozdíly jsou testovány pomocí Mannova-Whitneyova testu. Kategoriální parametry jsou popsány absolutní (relativní) četností. Relativní četnost je kalkulována pouze ze známých dat. Rozdíly jsou testovány pomocí Fisherova exaktního testu. Parametry se statisticky významnými rozdíly jsou zvýrazněny tučně.

Tabulka 29. Vztah perfuzních defektů ve 12. měsíci a vstupních charakteristik pacientů

Perfuzní defekty ve 12. měsíci					
	Ne (N=58)		Ano (N = 19)		P-hodnota
Laboratoř - vstupní					
CRP (g/l)	N = 56	23,7 (5,0; 108,0)	N = 19	33,0 (6,4; 258,0)	0,336
Troponin (µg/l)	N = 52	0,0 (0,0; 0,9)	N = 18	0,1 (0,0; 2,3)	0,378
Hb (g/l)	N = 56	136,0 (118,0; 159,0)	N = 19	144,0 (119,0; 172,0)	0,007
Trombocyty (10 ⁹ /ml)	N = 56	213,5 (115,0; 370,0)	N = 19	208,0 (126,0; 367,0)	0,374
D-dimery (mg/l)	N = 53	1 912,0 (4,1; 8 840,0)	N = 14	2 229,5 (1,0; 9 291,0)	0,579
ECHO - vstupní					
RVIDd (mm)	N = 55	34,0 (25,0; 45,0)	N = 19	34,0 (31,0; 54,0)	0,092
TAPSE (mm)	N = 40	19,0 (14,5; 31,0)	N = 14	17,3 (13,0; 33,0)	0,361
RAD (mm)	N = 26	44,0 (32,0; 52,0)	N = 12	43,5 (2,5; 53,0)	0,765
RAA (cm ²)	N = 22	17,4 (12,3; 29,0)	N = 8	20,7 (9,5; 50,0)	0,496
TriReg (stupeň)	N = 52	2,0 (1,0; 3,5)	N = 17	2,0 (1,0; 27,0)	0,282
PGTriReg (mmHg)	N = 42	30,0 (10,0; 54,0)	N = 17	35,0 (10,0; 65,0)	0,241
PASP (mmHg)	N = 42	35,0 (15,0; 57,0)	N = 17	45,0 (15,0; 80,0)	0,110
Léčba					
TL, N (%)		9 (16,1 %)		2 (10,5 %)	0,719
Warfarin, N (%)		39 (84,8 %)		14 (87,5 %)	0,999

Spojité parametry jsou popsány známým N, mediánem (5. a 95. percentilem). Rozdíly jsou testovány pomocí Mannova-Whitneyova testu. Kategoriální parametry jsou popsány absolutní (relativní) četností. Relativní četnost je kalkulována pouze ze známých dat. Rozdíly jsou testovány pomocí Fisherova exaktního testu. Parametry se statisticky významnými rozdíly jsou zvýrazněny tučně.

Tabulka 30. Vztah perfuzních defektů v 12. měsíci a charakteristik pacientů v 12. měsíci

Perfuzní defekty v 12. měsíci					
	Ne (N=58)		Ano (N = 19)		P-hodnota
Funkční třída					
NYHA 1, N (%)		39 (69,6 %)		13 (68,4 %)	0,811
NYHA 2, N (%)		14 (25,0 %)		4 (21,1 %)	
NYHA 3, N (%)		3 (5,4 %)		2 (10,5 %)	
Laboratoř – 12. měsíc					
D-dimery (mg/l)	N = 51	4,3 (0,1; 167,0)	N = 17	21,0 (0,1; 854,0)	0,960
ECHO – 12. měsíc					
RVIDd (mm)	N = 56	31,0 (24,0; 40,0)	N = 19	33,0 (24,0; 43,0)	0,151
TAPSE (mm)	N = 54	26,0 (19,0; 34,0)	N = 19	26,0 (19,0; 37,0)	0,910
RAD (mm)	N = 55	40,0 (30,0; 59,0)	N = 19	40,0 (30,0; 57,0)	0,366
RAA (cm²)	N = 54	16,0 (10,0; 29,0)	N = 19	16,0 (11,0; 30,0)	0,920
TriReg (stupeň)	N = 55	1,0 (0,0; 2,5)	N = 19	1,0 (0,0; 2,5)	0,601
PGTriReg (mmHg)	N = 51	17,0 (8,0; 42,0)	N = 15	22,0 (6,0; 43,0)	0,263
PASP (mmHg)	N = 51	23,0 (13,0; 47,0)	N = 15	30,0 (16,0; 53,0)	0,098
Léčba 12. měsíc					
Účinnost warfarinu <75 %		13 (38,2 %)		2 (18,2 %)	0,288
Účinnost warfarinu >75 %		21 (61,8 %)		9 (81,8 %)	

Spojité parametry jsou popsány známým N, mediánem (5. a 95. percentilem). Rozdíly jsou testovány pomocí Mannova-Whitneyova testu. Kategoriální parametry jsou popsány absolutní (relativní) četností. Relativní četnost je kalkulována pouze ze známých dat. Rozdíly jsou testovány pomocí Fisherova exaktního testu.

7.2.14.4. Vyšetření ve 24 měsíci

Ve 24. měsíci mělo zachyceno defekty perfuze 14 ze 75 (18,7 %) pacientů. Při srovnání parametrů u nemocných s perzistujícími defekty a nemocných s kompletní reperfuzí byl opět zjištěn rozdíl ve věku (pacienti s perzistujícími defekty byli starší o 12,5 let). Tak jako při přechozích kontrolách měli pacienti s perzistujícími defekty vyšší vstupní hladinu hemoglobinu – 144,5 vs 136,0 g/l. Při této kontrole bylo rovněž zjištěno, že ve skupině s absencí perfuze byla signifikantně vyšší četnost pacientů se středně a vysoce rizikovou plicní embolií – 75,7 % vs 47,5 %. Trend k tomuto nálezu byl rovněž pozorován již při kontrole v 6. a 12. měsíci, kde však nedosáhl statistické významnosti. Z parametrů vstupního echokardiografického vyšetření měli pacienti s nekompletní reperfuzí významnější trikuspidální regurgitaci a větší rozměr pravé komory. Mohli jsme pozorovat trend k mírně vyšším hodnotám tlaku v plicnici u těchto pacientů, rovněž nedosáhnoucí statistické významnosti. Rozdíl v BMI mezi skupinami byl při této kontrole jen mírný a nedosáhl statistické významnosti. V ostatních klinických rizikových faktorech, laboratorních parametrech, trombofiliních faktorech nebo ve způsobu hospitalizační léčby se soubory nelišily. Detaily jsou uvedeny v tabulkách 31 a 32.

Ve skupině pacientů s perzistujícími defekty zjistili při echokardiografickém vyšetření ve 24 měsíci vyšší hodnoty systolického tlaku v plicnici, nikoliv však větší rozměry pravostranných oddílů nebo horší funkce pravé komory. Z dalších vyšetření ve 24. měsíci se skupina s přetrvávajícími defekty perfuze nelišila ve funkčním stavu hodnoceného NYHA třídou, v hladině D dimerů, ani ve způsobu léčby, resp. účinnosti antikoagulace u warfarinizovaných pacientů. Rovněž kumulativní výskyt nežádoucích kardiovaskulárních příhod jako recidiva plicní embolie nebo rehospitalizace byl v obou skupinách stejný, stejná byla i četnost krvácení. Podrobnosti jsou v tabulkách 33 a 34.

Tabulka 31. Vztah perfuzních defektů ve 24. měsíci a vstupních charakteristik pacientů

Perfuzní defekty ve 24. měsíci					
	Ne (N = 61)		Ano (N = 14)		P-hodnota
Demografie + Anamnéza					
Věk (roky)	N = 61	55,0 (27,0; 78,0)	N = 14	67,5 (21,0; 78,0)	0,020
Ženy, N (%)		33 (55,9 %)		7 (50,0 %)	0,770
BMI (kg/m ²)	N = 58	29,2 (20,8; 38,5)	N = 13	29,8 (24,6; 39,4)	0,323
TEN, N (%)		15 (25,4 %)		3 (21,4 %)	0,999
DVT, N (%)		5 (8,5 %)		3 (21,4 %)	0,175
Rizikovitost PE	Vysoká	4 (6,8 %)		2 (14,3 %)	0,026
	Střední	24 (40,7 %)		10 (71,4 %)	
	Nízká	31 (52,5 %)		2 (14,3 %)	
Idiopatická PE		39 (66,1 %)		12 (85,7 %)	0,204

Spojité parametry jsou popsány známým N, mediánem (5. a 95. percentilem). Rozdíly jsou testovány pomocí Mannova-Whitneyova testu. Kategoriální parametry jsou popsány absolutní (relativní) četností. Relativní četnost je kalkulována pouze ze známých dat. Rozdíly jsou testovány pomocí Fisherova exaktního testu. Parametry se statisticky významnými rozdíly jsou zvýrazněny tučně.

Tabulka 32. Vztah perfuzních defektů ve 24. měsíci a vstupních charakteristik pacientů

Perfuzní defekty ve 24. měsíci					
	Ne (N = 61)		Ano (N = 14)		P-hodnota
Laboratoř - vstupní					
CRP (g/l)	N = 59	24,0 (6,6; 137,0)	N = 14	25,5 (6,0; 179,0)	0,624
Troponin (μg/l)	N = 57	0,0 (0,0; 1,0)	N = 12	0,1 (0,0; 2,3)	0,737
Hb (g/l)	N = 59	136,0 (118,0; 159,0)	N = 14	144,5 (123,0; 172,0)	0,031
Trombocyty (10 ⁹ /ml)	N = 59	206,0 (115,0; 370,0)	N = 14	217,5 (130,0; 367,0)	0,763
D-dimery (mg/l)	N = 56	1 742,0 (4,1; 7 894,0)	N = 8	2 229,5 (1,0; 8 840,0)	0,887
ECHO - vstupní					
RVIDd (mm)	N = 58	33,5 (23,0; 45,0)	N = 14	36,5 (27,0; 54,0)	0,044
TAPSE (mm)	N = 44	19,0 (15,0; 30,0)	N = 9	17,0 (13,0; 33,0)	0,347
RAD (mm)	N = 28	42,5 (30,0; 53,0)	N = 9	42,0 (2,5; 53,0)	0,845
RAA (cm ²)	N = 26	17,4 (11,0; 29,0)	N = 5	26,0 (9,5; 50,0)	0,237
TriReg (stupeň)	N = 54	1,5 (1,0; 3,0)	N = 13	2,0 (1,0; 27,0)	0,018
PGTriReg (mmHg)	N = 44	29,0 (10,0; 47,0)	N = 13	35,0 (10,0; 65,0)	0,162
PASP (mmHg)	N = 44	35,5 (15,0; 57,0)	N = 13	45,0 (15,0; 80,0)	0,170
Léčba					
TL, N (%)		9 (15,3 %)		2 (14,3 %)	0,999
Warfarin, N (%)		40 (85,1 %)		11 (78,6 %)	0,683

Spojité parametry jsou popsány známým N, mediánem (5. a 95. percentilem). Rozdíly jsou testovány pomocí Mannova-Whitneyova testu. Kategoriální parametry jsou popsány absolutní (relativní) četností. Relativní četnost je kalkulována pouze ze známých dat. Rozdíly jsou testovány pomocí Fisherova exaktního testu. Parametry se statisticky významnými rozdíly jsou zvýrazněny tučně.

Tabulka 33. Vztah perfuzních defektů ve 24. měsíci a charakteristik pacientů v 24. měsíci

Perfuzní defekty ve 24. měsíci					
	Ne (N=61)		Ano (N = 14)		P-hodnota
Funkční třída					
NYHA 1, N (%)		39 (66,1 %)		7 (50,0 %)	0,253
NYHA 2, N (%)		17 (28,8 %)		5 (35,7 %)	
NYHA 3, N (%)		3 (5,1 %)		2 (14,3 %)	
Klinické nežádoucí příhody					
Rehospitalizace během 24 měsíců, N (%)		13 (22,0 %)		3 (21,4 %)	0,999
Krvácení během 24 měsíců, N (%)		5 (8,5 %)		2 (14,3 %)	0,613
Recidiva TEN během 24 měsíců, N (%)		5 (8,5 %)		1 (7,1 %)	0,999
Alespoň jedna nežádoucí příhoda, N (%)		16 (27,1 %)		5 (35,7 %)	0,527

Spojité parametry jsou popsány známým N, mediánem (5. a 95. percentilem). Rozdíly jsou testovány pomocí Mannova-Whitneyova testu. Kategoriální parametry jsou popsány absolutní (relativní) četností. Relativní četnost je kalkulována pouze ze známých dat. Rozdíly jsou testovány pomocí Fisherova exaktního testu.

Tabulka 34. Vztah perfuzních defektů ve 24. měsíci a charakteristik pacientů v 24. měsíci

Perfuzní defekty ve 24. měsíci					
	Ne (N=61)		Ano (N = 14)		P-hodnota
Laboratoř – 24. měsíc					
D-dimery (mg/l)	N=49	52,0 (0,1; 283,0)	N = 10	46,2 (0,2; 1 005,0)	0,840
ECHO – 24. měsíc					
RVIDd (mm)	N = 59	32,0 (22,0; 40,0)	N = 14	34,0 (29,0; 44,0)	0,062
TAPSE (mm)	N = 59	27,0 (19,0; 35,0)	N = 14	24,5 (15,0; 34,0)	0,146
RAD (mm)	N = 59	39,0 (27,0; 52,0)	N = 14	40,5 (3,5; 47,0)	0,983
RAA (cm²)	N = 57	15,6 (9,9; 23,9)	N = 13	16,5 (11,5; 22,0)	0,821
TriReg (stupeň)	N = 56	1,0 (1,0; 2,5)	N = 14	1,0 (0,0; 2,5)	0,503
PGTriReg (mmHg)	N = 51	17,0 (8,0; 34,0)	N = 13	25,0 (6,0; 47,0)	0,010
PASP (mmHg)	N = 52	22,5 (12,0; 44,0)	N = 13	30,0 (12,0; 55,0)	0,010
Léčba 24. měsíc					
Účinnost warfarinu <75 %		2 (15,4 %)		0 (0,0 %)	0,999
Účinnost warfarinu >75 %		11 (84,6 %)		6 (100,0 %)	

Spojité parametry jsou popsány známým N, mediánem (5. a 95. percentilem). Rozdíly jsou testovány pomocí Mannova-Whitneyova testu. Kategoriální parametry jsou popsány absolutní (relativní) četností. Relativní četnost je kalkulována pouze ze známých dat. Rozdíly jsou testovány pomocí Fisherova exaktního testu. Parametry se statisticky významnými rozdíly jsou zvýrazněny tučně.

7.2.15. Predikční skóre poruchy reperfuze po plicní embolii

Predikční skóre hrají v současné kardiologii významnou úlohu. Na základě přesně daných parametrů pomáhají určit pravděpodobnost nemoci a usnadňují tak diagnostiku, pomáhají stanovit prognózu i určit optimální léčebnou strategii. Predikční skóre rizika poruchy reperfuze po akutní PE podle nám dostupných informací zatím nebylo vytvořeno a publikováno.

Při vytváření rizikového skóre jsme sledovali čas do reperfuze defektů na perfuzní scintigrafii po vstupním vyšetření. Dva pacienti z našeho souboru byli z analýzy vyřazeni – jeden z nich neměl provedenou vstupní scintigrafii plic a druhý zemřel za vstupní hospitalizace. U ostatních zemřelých pacientů došlo za dobu sledování k reperfuzi, proto kompetitivní rizika události (úmrtí) nebyla dále v modelu uvažována. U čtyř pacientů, u kterých došlo k recidivě plicní embolie, a tedy i recidivě perfuzních defektů, byl sledován pouze čas do první reperfuze před recidivou.

V Coxově jednorozměrném modelu jsme následně analyzovali vztah mezi jednotlivými sledovanými parametry při vstupním vyšetření a perzistencí defektů v dalších kontrolách. Zjistili jsme statisticky významnou souvislost perzistujících defektů s hladinou hemoglobinu a BMI. Detaily jsou uvedeny v tabulce 35. S hemoglobinem se v interakci projevil jako významný i věk. Ostatní proměnné se v kombinaci s hemoglobinem neprojevily jako významné nebo nebyly dostatečně zastoupené pro potřeby modelování. BMI se projevilo jako významné pouze samotné, a to s menší významností než hemoglobin. V kombinaci s hemoglobinem, věkem ani dalšími parametry se již BMI jako významné neprojevilo. Proto byly pro tvorbu výsledného rizikového skóre uvažovány jako proměnné hemoglobin a věk.

Odhady regresních koeficientů finálního Coxova modelu byly validovány metodou bootstrap s 1000 opakováními pro cenzorovaná data. Proporcionalita rizik byla ověřena v jednotlivých opakováních pomocí Chí-square testu Schoenfeldových reziduí (96-98).

Tabulka 35. Vztah vstupních parametrů a poruchy reperfuze po akutní plicní embolii (jednorozměrný model)

	N	HR	95% IS	P- hodnota
<u>Demografie + Anamnéza</u>				
Věk	N = 83	0,989	0,975–1,004	0,165
Pohlaví	N = 83	1,388	0,854–2,255	0,186
BMI (kg/m²)	N = 80	0,934	0,885–0,985	0,013
Rodinná anamnéza TEN	N = 83	0,819	0,465–1,441	0,488
Hluboká žilní trombóza	N = 83	1,087	0,518–2,281	0,825
Riziko PE (Nízké/Střední/Vysoké)	N = 83	0,420	0,942–0,939	0,450
PE	N = 82	0,318	0,775–2,190	0,318
<u>Laboratoř</u>				
CRP (g/l)	N = 80	1,000	0,995–1,005	0,920
Troponin (μg/l)	N = 77	1,123	0,730–1,729	0,598
Hb (g/l)	N = 83	0,975	0,958–0,992	0,004
Trombocyty (10 ⁹ /ml)	N = 83	1,001	0,997–1,005	0,542
D-dimery (mg/l)	N = 73	1,000	1,000–1,000	0,286
<u>ECHO - vstupní</u>				
RVIDd (mm)	N = 81	0,966	0,928–1,005	0,088
TAPSE (mm)	N = 60	1,026	0,976–1,078	0,314
RAD (mm)	N = 42	1,004	0,973–1,035	0,819
RAA (cm ²)	N = 34	0,961	0,916–1,009	0,113
TriReg (stupeň)	N = 75	0,954	0,684–1,330	0,780
PGTriReg (mmHg)	N = 66	0,984	0,963–1,005	0,135
PASP (mmHg)	N = 66	0,981	0,962–1,000	0,053
<u>Léčba</u>				
Systémová trombolýza	N = 83	0,720	0,377–1,376	0,320
Warfarin	N = 69	1.027	0,484–2,177	0,946

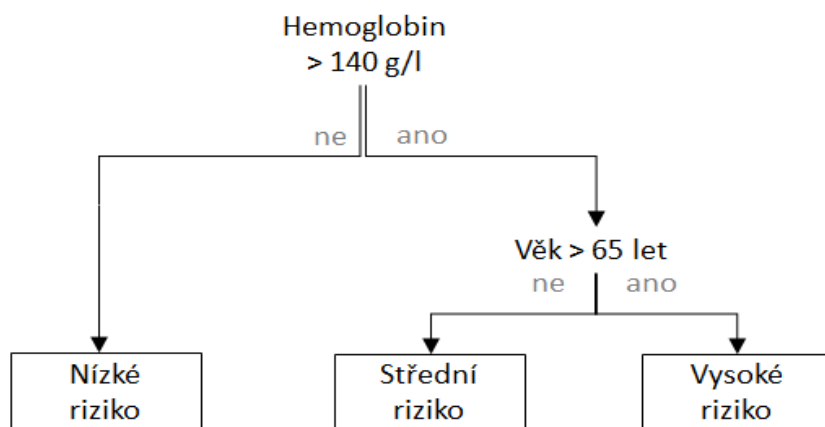
Parametry jsou popsány známým N, poměrem rizik a 95% intervalem spolehlivosti

Pro praktické využití skóre v klinické praxi byly obě proměnné (hemoglobin a věk) rozděleny do dvou kategorií. Binarizace těchto dvou proměnných byla provedena na základě výsledného dělicího kritéria z ROC analýzy zaokrouhleného k nejbližší nižší významné hodnotě. U hemoglobinu byl rozhodovací limit (cut-off) určen na 140 g/l (ROC: 141,5, AUC = 0,792, 95 % CI: 0,679–0,906), v případě věku byl rozhodovací limit pro pacienty s hemoglobinem větším než 140 g/l určen na 65 let (ROC: 67 let; AUC = 0,727, 95% CI: 0,545–0,918).

Rizikové skóre tak rozděluje pacienty do tří skupin podle rizika přetrvávání poruchy perfuze (obr.1):

- 1) pacienti s hemoglobinem ≤ 140 g/l mají nízké riziko poruchy reperfuze, a tedy nejkratší dobu perzistence perfuzních defektů
- 2) pacienti s hemoglobinem > 140 g/l a věkem ≤ 65 let s mají střední riziko poruchy reperfuze
- 3) pacienti s hemoglobinem > 140 g/l a věkem > 65 let mají vysoké riziko poruchy reperfuze a tedy nejdelší dobu perzistence perfuzních defektů

Obrázek 1. Schéma rizikové stratifikace pro odhad perzistence poruchy reperfuze u pacientů s akutní plicní embolií na základě vstupních parametrů



Ve skupině s nízkým rizikem poruchy reperfuze se v námi analyzovaném souboru nachází 50 (60,2 %) pacientů, ve skupině se středním rizikem poruchy reperfuze 24 (30,1 %) nemocných a ve skupině s vysokým rizikem poruchy reperfuze 9 (10,8 %) pacientů. Ve 24. měsíci bylo v první skupině dosaženo reperfuze u 47 (94 %) pacientů, ve skupině se středním rizikem u 18 (75 %) a ve skupině s vysokým rizikem pouze u 6 (66 %) pacientů. Jinak řečeno – skupina pacientů s nízkým rizikem poruchy reperfuze (s hemoglobinem ≤ 140 g/l) má ve 24 měsíci 4,7krát větší šanci na reperfuzi defektů než skupina pacientů se středním rizikem (s hemoglobinem > 140 g/l a věkem ≤ 65 let). Tito pacienti s nízkým rizikem mají rovněž 9,4 krát vyšší pravděpodobnost reperfuze než skupina ve vysokém riziku (starší pacienti s věkem > 65 let a hemoglobinem > 140 g/l).

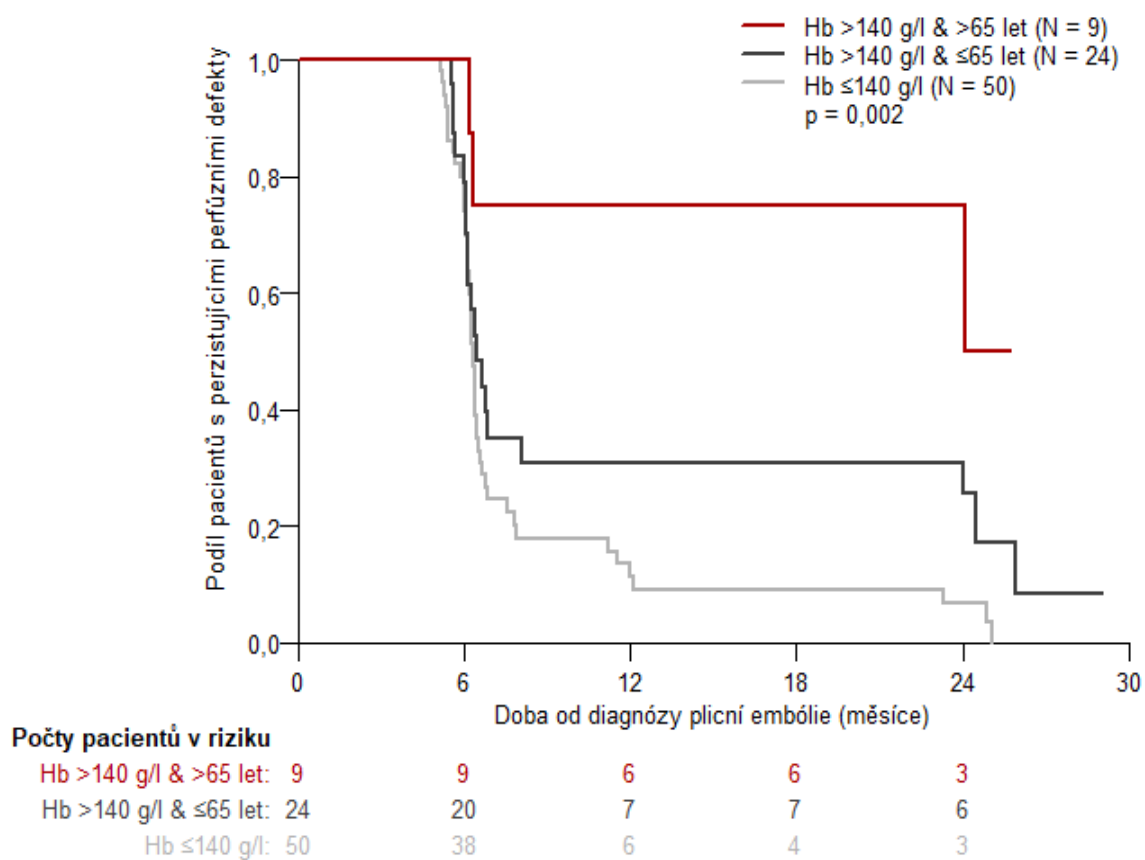
Charakteristika rizikových skupin včetně poměrů rizik reperfuze a 95 % intervalů spolehlivosti je uvedena v tabulce 36. Průběh reperfuze v jednotlivých skupinách je uveden v grafu 5. Mezi jednotlivými rizikovými skupinami je statisticky významný rozdíl ($p = 0.002$).

Tabulka 36. Výsledný Coxův regresní model rizikového skóre.

Riziko poruchy reperfuze	Charakteristika skupiny	Počet pacientů	HR (95% CI)
Nízké riziko	Hb ≤ 140 g/l	N = 50	-
Střední riziko	Hb > 140 g/l a věk ≤ 65 let	N = 24	4,682 (1,033; 14,167)
Vysoké riziko	Hb > 140 g/l a věk > 65 let	N = 9	9,369 (2,348; 25,486)

Tři rizikové skupiny jsou charakterizovány dle hladiny hemoglobinu (Hb) a věku při vstupním vyšetření. Poměr rizik (hazard ratio, HR) reperfuze je doprovázen 95% intervalem spolehlivosti (confidence interval, CI). Jednotlivé HR jsou ve vztahu k referenční kategorii s nízkým rizikem reperfuze. (C-index = 0,624, 95% IS: 0,549–0,692).

Graf 5. Přetrvávání defektů perfuze v jednotlivých rizikových skupinách



7.2.16. Souhrn výsledků

Celkem 85 pacientů (56,5 % žen, medián věku 60 let) po prodělané první epizodě akutní PE bylo dlouhodobě sledováno v intervalu 6, 12 a 24 měsíců od diagnózy. V tomto souboru 8 (9,4 %) pacientů prodělalo vysoce rizikovou PE, 42 (49,4 %) středně rizikovou a 35 (41,2 %) nízkorizikovou PE. U 26 pacientů (30,6 %) se jednalo o provokovanou plicní embolii.

Perzistující defekty perfuze byly patrné v 6. měsíci u 20 (25,3 %) pacientů, ve 12. měsíci u 19 (24,7 %) pacientů a ve 24. měsíci u 14 (18,6 %) pacientů. U 3 (3,5 %) nemocných byly přítomny ve 24. měsíci známky chronické tromboembolické plicní hypertenze.

Perfuzní defekty přetrvávaly častěji u pacientů ve vyšším věku (při kontrole ve 12. a 24. měsíci), u pacientů s vyšším BMI (v 6. a 12. měsíci), s vyšší vstupní hladinou hemoglobinu (v 6., 12. i 24. měsíci) a více rizikovou plicní embolií – intermediate a high risk (ve 24. měsíci). U pacientů s přetrvávající poruchou reperfuze ve 24. měsíci byly přítomny při iniciačním echokardiografickém vyšetření větší rozměr pravé komory a významnější trikuspidální insuficience. Ve skupině pacientů s přetrvávajícími perfuzními defekty ve 24. měsíci byly při echokardiografickém vyšetření ve 24. měsíci průměrně vyšší hodnoty kalkulovaného systolického tlaku v plicnici, nikoliv však větší rozměry pravostranných oddílů nebo horší funkce pravé komory.

Skupiny s kompletní reperfuzí a přetrvávajícími defekty ve 24. měsíci se nelišily v dalších klinických parametrech – počtu rehospitalizací, recidivy plicní embolie ani ve funkční zdatnosti hodnocené NYHA třídou ani v četnosti klinických a laboratorních rizikových faktorů resp trombofilních stavů.

Při analýze vztahu vstupních parametrů a přetrvávající poruchy reperfuze se ukázal jako významný vztah s BMI a hladinou hemoglobinu při iniciačním vyšetření. Věk byl významným faktorem v interakci s hladinou hemoglobinu. Parametry hladiny hemoglobinu (cut-off 140 g/l) a věk (cut-off 65 let) umožňovaly predikovat riziko poruchy reperfuze a určit tak v době diagnózy skupinu nemocných s nízkým, středním a vysokým rizikem poruchy reperfuze po PE.

7.3. Diskuze

Průběhem reperfúze po PE, rizikovými faktory a příčinami a důsledky poruchy reperfúze se zabývá několik desítek prací. Výskyt kompletní reperfúze 6-12 měsíců po plicní embolii se v těchto pracích pohybuje mezi 33-85 %, absence jakékoli reperfúze se vyskytuje u 3-16 % (9,59-60,86-89). Široký rozptyl výsledků je dán nejednotnou metodikou sledování – různým způsobem zařazení pacientů, dobou sledování, i různou diagnostickou metodou perfúze plic (CT AG vs. ventilačně perfúzní scintigrafie). Je prokázáno, že v diagnostice perfúzních defektů je scintigrafie citlivější, ale méně specifická, má proto tendenci nadhodnocovat počet pacientů s přetrvávající poruchou perfúze oproti CT AG (85,89). Perfúzní scintigrafie více hodnotí perfúzi na úrovni mikrocirkulace, tedy na jedné straně citlivěji posoudí obliteraci drobných arteriol, již nediodnostikovanou na CT AG, na druhé straně je plicní mikrocirkulace závislá i na jiných faktorech jako např. na regionální hypoxii při postižení plicního parenchymu. V našem souboru přetrvávaly ve 24. měsíci perfúzní defekty na scintigramu u 14 ze 75 (18,6 %) pacientů. Vysoký výskyt kompletní reperfúze v naší studii je sice v souladu s výsledky některých novějších prací, tyto práce však používaly k detekci poruch perfúze CT AG (88,89).

Jednou z možností vysvětlující vysoké procento reperfúze v naší práci i při použití senzitivnější scintigrafie může být relativně dlouhá doba sledování. Ve 24. měsíci byl počet pacientů s perfúzními defekty nižší oproti vyšetření ve 12. měsíci. Jiným vysvětlením vysoké četnosti reperfúze by mohla být relativně dlouhá doba antikoagulační léčby v našem souboru, kdy většina našich pacientů byla antikoagulována více než rok, a ještě po 2 letech bylo antikoagulováno 27 (36,0 %) pacientů. Další příčinou vysokého výskytu úplné reperfúze mohl být relativně malý rozsah plicních embolií v našem souboru, kdy průměrný počet perfúzních defektů při iniciálním vyšetření byl jen 3,1 defektu na pacienta. Posledním možným vysvětlením by mohla být metodika naší práce. U pacientů s předchozí normální perfúzní scintografií plic a při absenci klinické recidivy plicní embolie nebylo opakované scintigrafické vyšetření prováděno. Je tedy možné, že jsme mohli podhodnotit výskyt perfúzních defektů během sledování, kdy u části pacientů mohla proběhnout subklinická recidiva PE a mohly tak přibýt nové perfúzní defekty. Záchyt nových perfúzních defektů během následných scintigrafických kontrol byl popisován např. v práci Ribeira u 25 % pacientů s i bez známek recidivy klinické plicní embolie, nárůst tromboembolů na následných CTAG vyšetřeních byl rovněž popisován v práci Alonso-Martínezové u 2 % pacientů (9, 86). V jiných pracích však výskyt nových perfúzních defektů resp. nových tromboembolů nebyl popisován a rovněž v našem souboru se u pacientů, kteří absolvovali opakované scintigramy, neobjevil žádný nový defekt perfúze, pokud nebyla klinická recidiva plicní embolie.

Z rizikových faktorů inkompletní reperfuze bývá ve většině prací shodně uváděn větší rozsah plicní embolie hodnocený jako index obstrukce (OR 1,34-1,94), nebo nález centrálních embolů při iniciačním CTAG vyšetření (9,59,86,89,95). V naší práci jsme se vztahem mezi inkompletní reperfuzí a rozsahem iniciační plicní embolie již nezabývali, protože jej považujeme za jednoznačně prokázaný.

Z klinických rizikových faktorů inkompletní reperfuze jsou v jednotlivých studiích nejčastěji uváděny: anamnéza kardiovaskulárního onemocnění, delší doba od nástupu symptomů k diagnóze (OR 1,17) (59), vyšší věk (86,87), klinicky vyšší závažnost plicní embolie, anamnéza tromboembolické nemoci (OR 2,06, resp 2,6) a idiopatická plicní embolie (OR 1,4) (59, 85, 86, 88, 89). Můžeme však konstatovat, že v různých studiích nepanuje zcela shoda, který z jednotlivých klinických parametrů je či není rizikovým faktorem poruchy reperfuze. Příčina souvislosti poruchy reperfuze a vyššího věku nebyla dosud vysvětlena. Možným důvodem poruchy reperfuze ve vyšším věku může být skutečnost, že vlivem stárnutí dochází k degenerativním a involučním změnám stěny cévní a endotelu v plicním řečišti s nižší produkcí mediátorů a fibrinolytickými účinky. Souvislost větší klinické závažnosti iniciační plicní embolie s poruchou reperfuze spočívá nejspíše v tom, že klinicky větší plicní embolie bývají spojeny s větší obstrukcí plicního řečiště.

I v naší práci jsme potvrdili vliv vyššího věku a klinicky významnější PE na reperfuzi (85-87). Naopak anamnéza hluboké žilní trombózy a idiopatická plicní embolie nebyla v našem souboru spojena s vyšším rizikem poruchy reperfuze. Anamnéza kardiovaskulárního onemocnění ani doba od začátku příznaku plicní embolie k diagnóze nebyla v naší práci sledována.

Z laboratorních trombofilií byla prokázána v práci Sanchéze vyšší hladina TFPI a vyšší hladina F VIII jako rizikový faktor poruchy reperfuze (59). Ostatní trombofilie nebyly zkoumány v souvislosti s poruchou reperfuze po plicní embolii. V naší práci jsme nezaznamenal souvislost mezi abnormálními hodnotami hematologických vyšetření, hodnotami D dimerů, či přítomností zkoumaných trombofilií. Musíme ovšem připustit, že zejména genetické vyšetření a vyšetření trombofilií bylo provedeno v našem souboru jen u menšiny pacientů.

Zajímavým zjištěním naší práce je, že rizikovým faktorem poruchy reperfuze je zvýšená hladina hemoglobinu. Hemoglobin jako možný rizikový faktor poruchy reperfuze nebyl studován v žádné nám známé práci zabývající se tématem reperfuze po plicní embolii. Nicméně je dobře známo, že je rizikovým faktorem jak arteriální, tak žilní trombózy (19,91,92). Navíc rizikem vzniku CTEPH po proběhlé plicní embolii jsou myeloproliferativní onemocnění včetně polycytemie (93,94). Příčinou trombofilie u pacientů s polycytemií je

jednak vyšší viskozita krve, jednak tvorba agregátů červených krvinek v arteriolách a kapilárách, kde vedou k aktivaci krevních destiček, protrombogennímu a prozánětlivému stavu, a tedy i k poruše resoluce tromboembolů (94). Oba faktory však nejsou specifické jen pro primární polycytemii, ale obecně pro každé zvýšení hemoglobinu. Pro teorii souvislosti vyšší hladiny hemoglobinu s poruchou reperfuze svědčí i fakt, že u celé řady dalších onemocnění byl prokázán vztah mezi vysokou hladinou hemoglobinu a vyšším rizikem onemocnění. Například ve Framinghamské studii byla nalezena korelace vyšší hladiny hemoglobinu a vyšší kardiovaskulární i celkové mortality a vyššího výskytu kardiovaskulárních příhod (92). Také v práci Greenberga měli pacienti se STEMI s polyglobulií dvojnásobnou mortalitu oproti pacientům s normálním hemoglobinem (99). Rovněž v práci Wua byla vyšší hladina hemoglobinu spojena s vyšší perioperační mortalitou u nekardiálních operací (100). Tedy naše zjištění, že vyšší hladina hemoglobinu souvisí s i vyšším rizikem poruchy reperfuze v plicním řečišti po plicní embolii, dobře koresponduje s těmito skutečnostmi.

V našem souboru jsme rovněž zjistili, že ve skupině pacientů s přetrvávajícími defekty ve 24. měsíci byl přítomen při vstupním echokardiografickém vyšetření větší rozměr pravé komory a významnější trikuspidální insuficience. Tento nálezný se jeví jako logický – větší rozměry pravostranných oddílů koreluje s větším rozsahem plicní embolie, která je rizikovým faktorem pro perzistenci perfuzních defektů. Nicméně souvislost mezi dilatací pravostranných oddílů při vstupním vyšetření byla zkoumána jen ve dvou pracích a v žádné nebyla prokázána (88, 89).

Ve studii Sancheze bylo prokázáno, že trombolyzovaní pacienti měli paradoxně vyšší riziko přetrvávajících defektů (59). Vysvětlení spočívá nejspíše v tom, že trombolýza byla podávána u pacientů s větším rozsahem embolie. V naší práci nebyla žádná souvislost mezi přetrváváním perfuzních defektů a podáním nebo nepodáním trombolýzy.

Je možné očekávat, že nedostatečně dlouhá nebo nedostatečně účinná antikoagulace po plicní embolii bude mít vliv na nedostatečnou reperfuzi. Sledováním vlivu účinnosti dlouhodobé léčby (warfarinizace) na reperfuzi se zabývala práce Alonso-Martínezové (86). Zde nebyl prokázán rozdíl v účinnosti antikoagulace mezi pacienty s perzistujícími defekty a pacienty bez perzistujících defektů. Rovněž v naší práci nebyl takovýto rozdíl prokázán.

Ve studiích zabývajících se hodnocením důsledků poruchy reperfuze koreluje přítomnost perfuzních defektů jen velmi volně s horší funkční kapacitou pacientů (hodnocenou třídou NYHA nebo testem 6minutové chůze) (9,59,59). Pouze 3 studie zkoumaly vliv přetrvávajících poruch perfuze ve vztahu ke klinickým ukazatelům (88,89,90). Z těchto studií bylo pouze Pesaventem prokázáno, že přetrvávání perfuzních defektů po 3

letech od iniciální PE koreluje s kombinovaným ukazatelem rozvoje CTEPH a recidivy TEN (88). U ostatních prací nebyla prokázána statisticky významná korelace přetrvávajících defektů s vyšší četností recidivy plicní embolie nebo horší prognózou pacientů (89, 90). Rovněž v naší práci nebyla prokázána korelace přetrvávajících perfuzních defektů s horší funkční zdatností hodnocenou NYHA třídou. Rovněž jsme neprokázali rozdíl u pacientů s reperfuzí a bez reperfuze v klinických ukazatelích, jako jsou počty rehospitalizací nebo recidivy plicní embolie, což však vzhledem k velikosti našeho souboru ani nebylo možno očekávat. Z hlediska hemodynamických následků přetrvávající poruchy perfuze jsme v naší práci potvrdili, že ve skupině pacientů s přetrvávajícími defekty byly vyšší hodnoty systolického tlaku v plicnici. Rovněž byl patrný trend k většímu rozměru pravé komory, nedosáhl však statistické významnosti. Toto je zcela v souladu jak s logickým předpokladem, tak s výsledky všech prací, které se touto problematikou zabývaly (9,59,60).

U pacientů s PE jsou široce používána predikční skóre při diagnostice a určení prognózy v akutní fázi onemocnění – Geneva skóre, Wellsovo skóre, PESI nebo simplifikované PESI skóre (101-105). Všechna tato skóre mají robustní data a byla validována na velkých souborech pacientů.

Predikční skóre pro rozvoj CTEPH po PE vytvořil Klok et al. na souboru celkem 772 pacientů po prodělané PE (106). V tomto souboru byla incidence CTEPH 22 (2,8 %). Na základě multivariantní analýzy byly stanoveny 4 nezávislé predikční faktory zvýšeného rizika - neprovokována plicní embolie, známá hypotyreóza, nástup symptomů > 14 dní před diagnózou plicní embolie, dysfunkce pravé komory na CT AG nebo echokardiografickém vyšetření a dva faktory sníženého rizika - známý diabetes a trombolýza/ embolektomie. Těmto faktorům byly přiřazeny jednotlivé počty bodů (+6 až -3). Skóre bylo konstruováno jako binární, kdy pacienti se skóre ≤ 6 bodů byli hodnoceni jako pacienti s nízkým rizikem – s CTEPH incidencí 0,38 % (73 % pacientů), a zbylí pacienti s počtem bodů > 6 byli hodnoceni jako pacienti ve vysokém riziku CTEPH. Zatímco nízké rizikové pacienti by nevyžadovali další sledování, u skupiny s vysokým rizikem by mělo být prováděno echokardiografické sledování.

Vzhledem k tomu, že rozvoj CTEPH je kauzálně spjat s poruchou reperfuze po PE, může se jevit jako racionální soustředit se při sledování pacientů po PE na ty, u nichž nedochází k časnému vymizení perfuzních defektů a jsou tak ve zvýšeném riziku rozvoje CTEPH. Podle nám dostupných informací však dosud žádný skórovací systém pro detekci pacientů se zvýšeným rizikem poruchy reperfuze po akutní PE nebyl vytvořen a publikován. Výsledné skóre jsme konstruovali za využití proměnných hemoglobin a věk. Námi identifikované rizikové faktory se liší od faktorů udávaných v práci Kloka a spolupracovníků,

kteří se však soustředili na predikci rizika rozvoje manifestní CTEPH. Z těchto autorů identifikovaných rizikových faktorů jsme v naší práci nezjistili idiopatickou plicní embolii jako faktor zvýšeného rizika ani naopak trombolýzu jako faktor nižšího rizika. Tyreopatie byla v našem souboru přítomna v tak nízké četnosti, že jí nebylo možno zhodnotit jako rizikový faktor, přítomnost diabetu či dobu od začátku obtíží po stanovení diagnózy plicní embolie jsme v naší práci nesledovali. Naopak v práci Kloka nebyla sledována hladina hemoglobinu a věk byl sice prokázán jako rizikový faktor CTEPH, ale jen s nízkým poměrem šancí, takže nebyl použit pro kalkulaci rizikového skóre. Oproti skóre dle Kloka naše skóre využívá potenciálu dat s ohledem na vývoj událostí v čase, navíc se věnuje poruše reperfuze, tedy stavu, který CTEPH předchází.

Za nejvýznamnější limitaci naší práce považujeme malý soubor pacientů, který neumožnil přesněji posoudit vztah poruchy reperfuze ke klinickým ukazatelům jako jsou mortalita, výskyt závažných kardiovaskulárních příhod, recidivy tromboembolické nemoci a výskyt CTEPH. Dalším sporným faktorem může být metodika provedení kontrolních scintigrafických vyšetření. Rovněž nejednotnost použité antikoagulační léčby neumožňuje přesnější hodnocení závislosti poruchy reperfuze na typu a případné účinnosti léčby. Další limitací může být chybějící objektivizace funkční kapacity pacientů např. 6minutovým testem chůze.

8. Závěrečné shrnutí

Z výsledků práce zaměřené na sledování a predikci nekompletní reperfuze po akutní PE u 85 pacientů vyplývají některé nové poznatky, které se vážou k situaci předcházející následnému rozvoji CTEPH.

1. U pacientů s perzistujícími defekty perfuze po dobu 24 měsíců od příhody PE byla vstupně na echokardiografickém vyšetření patrna výraznější dilatace pravé komory a významnější trikuspidální insuficience ve srovnání s pacienty s kompletní reperfuzí. To potvrzuje představu, že výraznější zvýšení afterloadu při akutní PE je spojeno s vyšším výskytem nekompletní reperfuze. Naopak vztah mezi způsobem léčby akutní PE (reperfuzní léčba nebo antikoagulace) se nám nepodařilo prokázat.

2. Pacienti s perzistujícími defekty perfuze po dobu 24 měsíců od příhody PE měli vstupně vyšší hladinu hemoglobinu ve srovnání s pacienty s kompletní reperfuzí. To doplňuje dosud známé skutečnosti, že vyšší hladina hemoglobinu je rizikovým faktorem tromboembolické nemoci a že u pacientů s pravou polycytemií je popisován vyšší výskyt CTEPH. Vztah mezi počtem trombocytů při diagnóze akutní PE a nekompletní reperfuzí během 24měsíčního sledování se nám nepodařilo prokázat.

3. Jako rizikové faktory poruchy reperfuze jsme identifikovali BMI, hladinu hemoglobinu a věk, který se projevil jako významný v interakci s hemoglobinem. Na základě hladiny hemoglobinu a věku jsme zkonstruovali prediktivní model pro odhad rizika poruchy reperfuze po příhodě akutní PE. Nejvyšší riziko je ve skupině pacientů s věkem > 65 let a s hladinou hemoglobinu > 140 g/l. Naopak nejnižší riziko je ve skupině pacientů s hladinou hemoglobinu ≤ 140 g/l bez ohledu na věk.

9. Seznam literatury

1. Kittnar O. Lékařská fyziologie, Grada, Praha, 2011.
2. Ganong WJ. Přehled lékařské fyziologie, dvacáté vydání, Galén, Praha, 2005.
3. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 1971; 28(3): 288–294.
4. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res* 2000; 48(1): 23–33.
5. Nečas E. Patologická fyziologie orgánových systémů část 1, Karolinum, Praha 2006.
6. Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJ, et al. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291(4): H1731–H1737.
7. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg J, et al. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(7): 750–757.
8. Begieneman MP, van de Goot FR, van der Bilt IA, et al. Pulmonary embolism causes endomyocarditis in the human heart. *Heart* 2008; 94(4): 450–456.
9. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, et al. Pulmonary embolism: a follow-up study of the relation between the degree of right ventricle overload and the extent of perfusion defects. *J Intern Med* 1999; 245(6): 601–10.
10. Stein PD, Yaekoub AY, Matta F, et al. Resolution of pulmonary embolism on CT pulmonary angiography. *Am J Roentgenol* 2010; 194: 1263–8.
11. Fox EA, Kahn SR. The relationship between inflammation and venous thrombosis: a systematic review of clinical studies. *Thromb Haemost* 2005; 94: 362–365.
12. Jezovnik MK, Poredos P. Idiopathic venous thrombosis is related to systemic inflammatory response and to increased levels of circulating markers of endothelial dysfunction. *Int Angiol* 2010; 29(3): 226–31.
13. van Aken BE, den Heijer M, Bos GM, et al. Recurrent venous thrombosis and markers of inflammation. *Thromb Haemost* 2000; 83(4): 536–9.

14. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 2000; 83(5): 657-60.
15. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28(3): 370–372.
16. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007; 98(4): 756–764.
17. Meignan M, Rosso J, Gauthier H, et al. Systematic lung scans reveal a high frequency of silent pulmonary embolism in patients with proximal deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2000; 160(2): 159-64.
18. Laporte S, Mismetti P, De'cousus H, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation* 2008; 117(13): 1711–1716.
19. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353(9162): 1386–1389.
20. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992; 326: 1240-1245.
21. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 445–453.
22. Miniati M, Monti S, Bottai M, et al. Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85(5): 253–262.
23. Heit JA. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence. *Am J Hematol* 2012; 87 Suppl 1: S63–S67.
24. Becatinni C, Agnelli G, Prandoni P, et al. Clinical research A prospective study on cardiovascular events after acute pulmonary embolism *Eur Heart J* 2005; 26: 77–83.
25. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014; 129(7): 764–772.

26. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363(26): 2499–2510.
27. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366(14): 1287–1297.
28. Agnelli G, Büller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369(9): 799–808.
29. Büller HR, Decousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369(15): 1406–1415.
30. Dentali F, Donadini M, Gianni M, et al. Incidence of chronic pulmonary hypertension in patients with previous pulmonary embolism. *Thromb Res* 2009 Jul;124(3): 256-8.
31. Pengo V, Lensing A, Prins M, et al. Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Pulmonary Embolism *N Engl J Med* 2004; 350: 2257-2264.
32. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest* 2006; 130(1): 172–175.
33. Yang S, Yang Y Zhai Z., et al. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *J Thorac Dis* 2015; 7(11): 1927–1938.
34. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35: 3033–3080.
35. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ A, et al. Prospective Study of Risk Factors for Pulmonary Embolism in Women *JAMA* 1997; 277(8): 642-645.
36. Galie` N, Humbert M, Vachieryc JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016; 37: 67–119.
37. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(Suppl): D42–D50.
38. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 233–271.
39. Simonneau G, Galie` N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(Suppl 1): S5–S12.
40. Widimský J, Widimský P. *Základy invazivní hemodynamiky*, Triton, Praha, 2003.

41. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmüller A, et al. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Review* 2017; 26: 100-112.
42. Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1993; 103: 685–692.
43. Pietra GG, Capron F, Stewart S, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 25S–32S.
44. Dorfmüller P, Günther S, Ghigna MR, et al. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *Eur Respir J* 2014; 44: 1275–1288.
45. Tonelli AR, Haserodt S, Aytakin M, et al. Nitric oxide deficiency in pulmonary hypertension: pathobiology and implications for therapy. *Pulm Circ* 2013; 3: 20–30.
46. Skoro-Sajer N, Mittermayer F, Panzenboeck A et al. Asymmetric dimethylarginine is increased in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1154–1160.
47. Southwood M, MacKenzie RV, Kuc RE, et al. Endothelin ETA receptors predominate in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Life Sci* 2016; 159: 104–110.
48. Bates DM, Fernandes TM, Chiles PG, et al. Preoperative plasma angiopoietin-2 levels may predict adverse outcomes following pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: A5411.
49. Kim NH. Group 4 pulmonary hypertension: chronic thromboembolic pulmonary hypertension: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Cardiol Clin* 2016; 34: 435–441.
50. McCabe C, White PA, Hoole SP, et al. Right ventricular dysfunction in chronic thromboembolic obstruction of the pulmonary artery: a pressure-volume study using the conductance catheter. *J Appl Physiol* 2014; 116: 355–363.
51. Giusca S, Popa E, Amzulescu MS, et al. Is right ventricular remodeling in pulmonary hypertension dependent on etiology? An echocardiographic study. *Echocardiography* 2016; 33: 546–554.
52. Delcroix M, Vonk Noordegraaf A, Fadel E, et al. Vascular and right ventricular remodelling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013; 41: 224–232.

53. van de Veerdonk MC, Bogaard HJ, Voelkel NF. The right ventricle and pulmonary hypertension. *Heart Fail Rev* 2016; 21: 259–271.
54. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992; 326: 1240-1245.
55. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011; 124: 1973–1981.
56. Escribano-Subias P, Blanco I, López-Meseguer M, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the spanish registry. *Eur Respir J* 2012; 40(3): 596-603.
57. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 306–322.
58. Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP, et al. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Haematologica* 2010; 95: 970–975.
59. Sanchez O, Helley D, Couchon S, et al. Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance. *J Thromb Haemost* 2010; 8(6): 1248–1255.
60. Remy-Jardin M, Louveigny S, et al. Acute central thromboembolic disease: post therapeutic follow-up with spiral CT angiography. *Radiology* 1997; 203: 173–180
61. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33: 325–331.
62. Bonderman D, Jakowitsch J, Redwan B, et al. Role for staphylococci in misguided thrombus resolution of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 678–684.
63. Olman MA, Marsh JJ, Lang IM, et al. Endogenous fibrinolytic system in chronic large-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1992; 86: 1241–1248.
64. Lang IM, Klepetko W, Pabinger I. No increased prevalence of the factor V Leiden mutation in chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Thromb Haemost* 1996; 76: 476–477.
65. Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2000; 15: 395–399.
66. Bonderman D, Turecek PL, Jakowitsch J, et al. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2003; 90: 372–376.

67. Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG, et al. High prevalence of dysfibrinogenemia among patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood* 2009; 114: 1929–1936.
68. Le Gal G, Delahousse B, Lacut K et al. Fibrinogen A α -Thr312Ala and factor XIII-A Val34Leu polymorphisms in idiopathic venous thromboembolism. *Thromb Res* 2007; 121: 333–338.
69. Suntharalingam J, Goldsmith K, van Marion V, et al. Fibrinogen A α Thr312Ala polymorphism is associated with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2008; 31: 736–741.
70. Marsh JJ, Chiles PG, Liang NC, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension-associated dysfibrinogenemias exhibit disorganized fibrin structure. *Thromb Res* 2013; 132: 729–734.
71. Frey MK, Alias S, Winter MP, et al. Splenectomy is modifying the vascular remodeling of thrombosis. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e000772.
72. Remková A, Šimková I, Valkovičová T. Platelet abnormalities in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 9700–9707.
73. Alias S, Redwan B, Panzenböck A, et al. Defective angiogenesis delays thrombus resolution: a potential pathogenetic mechanism underlying chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34: 810–819.
74. Bouma BN, Mosnier LO. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) at the interface between coagulation and fibrinolysis. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003; 33: 375–381.
75. Dorfmüller P, Perros F, Balabanian K, et al. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2003; 22: 358–363.
76. Kimura H, Okada O, Tanabe N. Plasma monocyte chemoattractant protein-1 and pulmonary vascular resistance in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 319–324.
77. Fartoukh M, Emilie D, Le Gall C, et al. Chemokine macrophage inflammatory protein-1 α mRNA expression in lung biopsy specimens of primary pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114 (suppl): 50S–51S.
78. Humbert M, Monti G, Brenot F, et al. Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1628–1631.

79. Zabini D, Heinemann A, Foris V, et al. Comprehensive analysis of inflammatory markers in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Eur Respir J* 2014; 44: 951–962.
80. Gu S, Su P, Yan J, et al. Comparison of gene expression profiles and related pathways in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Mol Med* 2014; 33: 277–300.
81. Tanabe N, Amano S, Tatsumi K, et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and prognosis in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2006; 70: 1174–1179.
82. Chen Z, Nakajima T, Tanabe N, et al. Susceptibility to chronic thromboembolic pulmonary hypertension may be conferred by miR-759 via its targeted interaction with polymorphic fibrinogen alpha gene. *Hum Genet* 2010; 128: 443–452.
83. Du L, Sullivan CC, Chu D, et al. Signaling molecules in nonfamilial pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 500–509.
84. Meysman M, Everaert H, Buls N, et al. Comparison of ventilation perfusion single photon emission computed tomography (V/Q SPECT) versus dual energy CT perfusion and angiography (DECT) after 6 months of pulmonary embolism (PE) treatment. *Eur J Radiol* 2015; 84: 1816-9.
85. Cosmi B, Nijkeuter M, Valentino M, et al. Residual emboli on lung perfusion scan or multidetector computed tomography after a first episode of acute pulmonary embolism. *Intern Emerg Med* 2011; 6(6): 521–528.
86. Alonso-Martínez JL, Annicchero-Sánchez FJ, Urbieto-Echezarreta MA, et al. Residual pulmonary thromboemboli after acute pulmonary embolism. *Eur J Intern Med* 2012; 23(4): 379-83.
87. van Es JI, Douma RA, Kamphuisen PW et al. Clot resolution after 3 weeks of anticoagulant treatment for pulmonary embolism: comparison of computed tomography and perfusion scintigraphy. *J Thromb Haemost* 2013; 11(4): 679-85.
88. Pesavento R, Filippi L, Pagnan A, et al. (2014) Unexpectedly high recanalization rate in patients with pulmonary embolism treated with anticoagulants alone. *Am J Respir Crit Care Med*; 189: 1277-1279.
89. den Exter PL, van Es J, Kroft LJ, et al. (2015) Thromboembolic resolution assessed by CT pulmonary angiography after treatment for acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2015; 114(1): 26-34.

90. Choi KJ1, Cha SI, Shin KM, et al. Factors determining clot resolution in patients with acute pulmonary embolism. *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 2016; 27(3): 294–300.
91. Brækkan SK, Mathiesen KV, Njølstad I, et al. Hematocrit and risk of venous thromboembolism in a general population. The Tromsø study. *Haematologica*. 2010; 95(2): 270–275.
92. Gagnon DR, Zhang TJ, Brand F, et al. Hematocrit and the risk of cardiovascular disease—the Framingham study: a 34-year followup. *Am Heart J* 1994; 127: 674–682.
93. Guilpain P, Montani D, Damaj G, et al. Pulmonary hypertension associated with myeloproliferative disorders: a retrospective study of ten cases. *Respiration* 2008; 76:295–302
94. Adir Y, Humbert M. Pulmonary hypertension in patients with chronic myeloproliferative disorders. *Eur Respir J* 2010; 35: 1396–1406.
95. IBM SPSS Statistics 24 URL: <https://www-01.ibm.com/support/docview.wss?uid=swg24041224>
96. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria 2018; URL: <https://www.R-project.org/>.
97. Therneau T. A Package for Survival Analysis in S. 2015; version 2.38, URL: <https://CRAN.R-project.org/package=survival>.
98. Angelo Canty and Brian Ripley (2017). boot: Bootstrap R (S-Plus) Functions. 2017; R package version 1.3-20.
99. Greenberg G, Assali A, Vaknin-Assa H, et al. Hematocrit level as a marker of outcome in ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010; 105: 435–440
100. Wu WC, Schiffner TL, Henderson WG, et al. Preoperative hematocrit levels and postoperative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 2007; 297: 2481–2488.
101. Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006; 144(3): 165–171.
102. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000; 83(3): 416–420
103. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(8): 1041–1046.

104. Wicki J, Perrier A, Perneger TV, et al. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost* 2000; 84(4): 548–552.
105. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010; 170(15): 1383–1389.
106. Klok FA, Surie S, Kempf T, et al. A simple non-invasive diagnostic algorithm for ruling out chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2011; 128: 21–6.

10. Seznam publikací in extenso

10.1. Publikace, které jsou podkladem dizertace

1. Mrozek J, Petrova J, Vaclavkova J et al. Reperfusion after Pulmonary Embolism – Long Term Follow-up, Risk Factors, Clinical Impact. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2018; 162(2): 121-126

IF 1,087

2. Vaclavkova J, Mrozek J, Janovsky V et al. Development of early reperfusion after the first episode of acute pulmonary embolism. Cor et Vasa. 2018; 60(6): e603-e606

IF 0

3. Mrozek J, Necasova T, Svoboda M et al. Prediction score for reperfusion after pulmonary embolism. Bratislava Medical Journal. 2019; submitted

IF 0,345

10.2. Publikace, které nejsou podkladem dizertace

1. Motovska Z, Hlinomaz O, Miklik R et al. on behalf of the PRAGUE-18 Study Group. Prasugrel Versus Ticagrelor in Patients With Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention: Multicenter Randomized PRAGUE-18 Study. Circulation 2016; 134: 1603-12.

IF 19,896, citací 4, databáze wos

2. Motovska Z, Hlinomaz O, Kala P et al. on behalf of the PRAGUE-18 Study Group. 1-Year Outcomes of Patients Undergoing Primary Angioplasty for Myocardial Infarction Treated With Prasugrel Versus Ticagrelor. J Am Coll Cardiol 2018; 71: 371-81.

IF 19,3090, citací 34, databáze wos

3. Kukla P, Pleva L, Mrozek J et al. Leiomyosarkom pravé síně s tumorózní masou dolní duté žíly projevující se srdečním selháním u 70letého muže – kasuistika (Inferior vena cava leiomyosarcoma with right atrium tumorous mass presenting as heart failure in a 70-year-old man: A case report) Cor et Vasa 2016; 58: e458–465.

IF 0, Citací 1, databáze scopus

4. Kocurkova L, Mrozek K, Kryza R. Může normální nález neinvazivních vyšetření (duplexní sonografie karotid a tlakového indexu kotník-paže) predikovat negativní výsledek koronarografie? (Can normal findings in non-invasive examinations (duplex carotid

sonography and ankle brachial pressure index) predict a normal result of coronarography? Cor et Vasa 2016; 58: e310–e316

IF 0, Citací 0, databáze scopus

5. Novobilsky K, Kryza R, Mrozek J et al. Early discharge (48-72 hours) after acute ST-segment elevation myocardial infarction: Interim results of the open, randomized, monocentric study. Lékar a technika 2016; 46(1): 55-60

IF 0, Citací 0, databáze scopus

6. Novobilsky K, Kryza R, Mrozek J et al. Early discharge (within 72 h) in low risk patients after acute ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. Single centre experience. Cor et Vasa 2017; 57: e45-e49

IF 0, Citací 1, databáze scopus

7. Pleva L, Kukla P, Mrozek J et al. Dedicated Tryton Side Branch Stents used in the treatment of coronary bifurcation lesions Cor et vasa 2014; 56(6): e478–e485

IF 0, Citací 1, databáze scopus

9. Vaduganathan M. Harrington RA, Stone GW et al. Cangrelor with and without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients undergoing percutaneous coronary intervention. JACC 2017; 69: 176-185.

IF 19,8960, citací 9, databáze 9